

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° 281

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madame André JOUSSET

Née à Beaune, le 10 mai 1896

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE ET TRAITEMENT
DE LA
MÉNINGITE TUBERCULEUSE

Président : G. GUILLAIN, Professeur

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

===== 1933 =====

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madame André JOUSSET

Née à Beaune, le 10 mai 1896

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE ET TRAITEMENT

DE LA

MÉNINGITE TUBERCULEUSE

Président : G. GUILLAIN, Professeur

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1933

I. — Professeurs :

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	(néant).
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DELRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MATRICE-VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANCON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — Agrégés en exercice :

ALAJOUANINE	ECALLE	LAROCHE (Guy)	PIEDELIEVRE
AUBERTIN	FEY	LEVEUF	PORTES
BENARD (HENRI)	GASTINEL	LEVY-VALENSI	QUENU
BROCQ	GATELLIER	LIAN	RICHET
BRULE	DE GAUDART D'ALLAINES	MILLOT	SANNIE
BUSQUET	GIROUD	MONDOR	SEZARY
CADENAT	HARVIER	MOREAU	VALLERY-RADOT
CATHALA	HAZARD	MOULONGUET	(Pasteur)
CHABROL	HOVELACQUE	MOURE	VAUDESCAL
CHAILLEY-BERT	HUGUENIN	MULON	VELTER
CHEVALLIER	JOANNON	OBERLING	VERNE
DOGNON	LABBE (HENRI)	OLIVIER	VIGNES
DONZELOT			

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens :

GUENIOT	LEROUX	RETTNER	ZIMMERN
LEQUEUX	NEVEU-LEMAIRE		

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent :

ABRAMI	BASSET	MOCQUOT	LEVY-SOLAL
CHIRAY	CHEVASSU	PROUST	METZGER
DEBRE	HEITZ-BOYER	SCHWARTZ	
DUVOIR	MATHIEU	LE LORIER	

V. — Chargés de cours :

MAUCLAIRE	CHAILLEY-BERT	LEDoux-LEBARD	WEILL-HALLÉ
FREY			



A MON MARI.

A MES ENFANTS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552816_0070

A MON PÈRE (*in memoriam*),

A MA MÈRE.

A MA BELLE-MÈRE (*in memoriam*),

A MON FRÈRE.

A MES BELLES-SŒURS ET BEAU-FRÈRE

A TOUS CEUX QUE J'AIME.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

M. LE PROFESSEUR G. GUILLAIN,

Professeur de clinique des maladies du système nerveux,
Médecin de la Salpêtrière,
Membre de l'Académie de Médecine.

*En reconnaissance de l'honneur qu'il nous
a fait d'accepter la présidence de cette
thèse, préparée en grande partie dans
son laboratoire.*

A M. LE DOCTEUR LESNÉ,

Médecin de l'Hôpital Trousseau,
Membre de l'Académie de Médecine,

*Témoignage de respectueuse et profonde
affection.*

A M. LE DOCTEUR DE MASSARY,

Médecin Honoraire des Hôpitaux,

*En reconnaissance de son enseignement et
de l'intérêt qu'il a bien voulu nous
porter.*

A M. LE DOCTEUR IVAN BERTRAND,

Chef du Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Salpêtrière,

Qui a été pour nous un guide incomparable au cours de toutes nos recherches histologiques.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

M. LE PROFESSEUR DUVAL,

M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*),

M. LE DOCTEUR ROBINEAU,

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOUSSET,

M. LE DOCTEUR LESNÉ,

M. LE DOCTEUR DE MASSARY,

M. LE PROFESSEUR BRINDEAU.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

M. LE DOCTEUR MAINGOT,

M. LE DOCTEUR IVAN BERTRAND.

ÉTUDE ET TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE

INTRODUCTION

Le travail suivant poursuit un double but :

Faire profiter le lecteur d'une documentation exceptionnelle, portant sur l'étude de 225 cas de méningite tuberculeuse, observés personnellement, ou transmis par des médecins de France, séduits par la communication faite par A. Jousset et Périssou à la *Société Médicale des Hôpitaux*, le 24 mai 1929, et qui ont voulu à leur tour expérimenter une méthode dont l'efficacité pour les autres tuberculoses leur avait paru remarquable. Le collationnement de ces nombreuses observations nous a permis de préciser certains points de la description classique et de reviser ou de compléter des notions reconnues inexactes ou insuffisantes concernant le liquide céphalo-rachidien.

D'autre part, nous avons tenu à grouper tous les cas de méningites tuberculeuses vraies, scientifiquement établies par le laboratoire, et guéries par l'allergine, afin que ce faisceau indiscutable de faits aille convaincre les médecins de « bonne volonté » et les puisse inciter à essayer d'une méthode sans laquelle il ne leur reste qu'à envisager la mort de leur malade.

Enfin, à ces notions cliniques, nous avons ajouté une série de recherches de laboratoires, les unes visant à perfectionner l'allergine et la technique de son emploi au cours des méningites; les autres, destinées à essayer d'élucider le mécanisme de la mort, au cours de cette affection

Une expérimentation très poussée, dirigée par l'auteur de l'allergine, et par la compétence histologique de M. Ivan Bertrand, nous a fait acquérir quelques notions nouvelles susceptibles, croyons-nous, d'intéresser le lecteur.

Ce travail n'a pas été provoqué par le désir et la joie de voir rendre justice aux travaux patients d'un être qui nous est cher ; il ne l'a pas été davantage par un sentiment de solidarité maternelle, compatissant aux angoisses des familles atteintes, mais il a été uniquement motivé par un strict souci de vérité. Nous avons été à bonne école pour nous tenir à l'écart des théories et des impressions, pour n'examiner que les faits, et ne tenir compte que de leur observation sincère.

DIVISION DU SUJET

Cette étude est divisée en quatre parties :

Dans la *première*, nous disons les remarques soit étiologiques, soit d'ordre purement clinique qu'a provoquées l'étude de nos 225 observations.

La *seconde* est une mise au point de l'étude du liquide céphalo-rachidien de la méningite tuberculeuse.

La *troisième* est consacrée à des recherches expérimentales et anatomiques, destinées à mettre en relief les raisons de la gravité des méningites.

La *quatrième* est réservée aux essais de traitement des méningites tuberculeuses par l'allergine, avec les observations de quinze malades guéris.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTIOLOGIE ET CLINIQUE

SOMMAIRE. — *Influence de l'âge et du terrain sur la genèse des pie-mérites. Facteurs saisonniers. Rôle de la contagion et du traumatisme. Erythème noueux préalable. Variabilité de l'incubation.*

Fréquence relative des débuts brusques. Les débuts syphilitiformes.

La méningite de l'adulte et du grand enfant sont très voisines. Aucune différence clinique essentielle ne les sépare. Le diagnostic de la méningite tuberculeuse est impossible sans la bacilloscopie.

Notre étude a porté sur plus de 225 cas minutieusement étudiés. Nous avons, en compulsant tous ces dossiers, fait les remarques qui vont suivre.

ÉTIOLOGIE

Age. — Disons d'abord que nous écarterons de cette étude tous les cas se rapportant à des enfants de moins de deux ans. Chez les tout petits, l'examen clinique est des plus difficiles. La thérapeutique l'est davantage, en sorte que nous n'avons pas voulu, malgré quelques résultats qui nous ont paru encourageants, nous aventurer dans le traitement par l'allergine chez le nourrisson.

Ce n'est pas que la thérapeutique des méningites du jeune âge ne soit intéressante. Elle ne l'est que trop. Si l'on en croit, en effet, les chiffres cités dans le rapport présenté par le docteur Rosenfeld à la Société des Nations, sur 100 enfants de moins d'un an morts en France de tuberculose, au cours des années 1911-1915, le pourcentage des localisations

aurait été de 51,1 pour la tuberculose méningée, alors qu'il n'était que de 33,6 pour la tuberculose pulmonaire et de 15,3 pour les autres localisations. Dans d'autres pays, en Norvège notamment, le pourcentage des tuberculoses méningées, toujours chez le nourrisson, serait monté, pour la période 1917-1920, à 70,2 %. On voit donc combien l'ancienne doctrine qui excluait de la méningite les nouveau-nés est en défaut, et tout l'intérêt présenté par l'étude du traitement de la méningite tuberculeuse du premier âge; mais, nous le répétons, cette investigation est actuellement hérissée de telles difficultés que nous avons trouvé plus sage de limiter nos recherches aux enfants déjà grands, aux adolescents et aux adultes.

Notre statistique personnelle, volontairement tronquée, et qui n'a pas la prétention de se comparer à la statistique mondiale qui précède, met en évidence deux maxima de fréquence : l'un de quatre à neuf ans, l'autre de dix-huit à vingt-quatre ans.

Le nombre des jeunes filles, de dix-huit à vingt ans notamment, qui meurent de méningite tuberculeuse, est tristement impressionnant.

Sexe. — Nous nous sommes demandé, à ce sujet, avec tous les auteurs, si le sexe avait une influence, tant sur la fréquence que sur le pronostic de l'affection. Mais il ne semble pas que la réponse puisse être donnée par la statistique. En établissant la nôtre, tantôt la prépondérance semblait acquise par un sexe, puis une grande série inverse venait modifier nos conclusions. Nous nous bornerons donc à citer nos chiffres :

Sexe masculin	101
Sexe féminin	124

Si la femme semble plus fréquemment atteinte, il ne faut pas oublier que la tuberculose féminine juvénile l'emporte dans son ensemble sur la masculine, de sorte que la méningite tuberculeuse ne serait qu'un cas particulier d'une loi générale, récemment encore mise en relief par Debré, qui donne une certaine prépondérance aux tuberculoses féminines.

L'influence saisonnière, bien connue, a récemment été l'objet d'une statistique considérable de Mozer de Berck (1), dont voici les conclusions : « Il y a, dit-il, à Berck, des années à méningites : il serait intéressant d'étudier les facteurs climatiques particuliers à ces années.

(1) *Paris médical*, 2 janvier 1932.

Les influences saisonnières sont indéniables. Les méningites s'observent spécialement en janvier, février, mai... » Le même auteur remarque même que le pourcentage des bacilles de Koch dans le pus est beaucoup plus élevé à certaines époques de l'année qu'à d'autres, ce qui impliquerait une action du facteur saisonnier sur le microbe lui-même.

Les vieux auteurs connaissaient la plupart de ces faits et se gardaient de les interpréter. Tous les médecins ont remarqué l'influence du printemps non seulement sur les méningites, mais sur toutes les manifestations de la tuberculose en général, y compris les atteintes pulmonaires.

Le professeur A. Jousset ajoute que les demandes d'allergine à son laboratoire, en vue de la thérapeutique opposée aux méningites, affluent par véritables « bouffées » qu'il ne s'explique pas.

Terrain. — Aux influences saisonnières, il faut ajouter les influences non moins mystérieuses du terrain. Il est bien certain qu'il existe des « familles à méningite ». Quel tropisme commande à ces localisations ?

Nous devons encore, au docteur Mozer, la connaissance de deux cas typiques de ce genre : l'un a trait à une famille de 6 enfants, dont 5 moururent de méningite tuberculeuse ; l'autre à une famille de 7, dont 4 moururent de la même maladie. Le docteur A. Jousset voyait récemment mourir une jeune femme dont les trois frères et la sœur étaient déjà morts de méningite. Tous les médecins ont observé des cas analogues. Mais, malgré cette notion classique, la prophylaxie demeure stérile, car la contamination relève souvent de sources diverses et la pénétration du bacille se fait à des intervalles si éloignés que rien ne permet de les prévoir et de s'en prémunir.

Contagion. — La contagion nous paraît jouer un rôle très important dans l'éclosion de la méningite tuberculeuse. Nous n'avons certes pas la prétention de résoudre ici le problème considérable de la transmission de la tuberculose en général. Mais, cependant, les conclusions que nous suggère l'étude des trois quarts de nos observations de méningite est que la contagion y joue un rôle indéniable. S'il semble plus facile de la mettre en évidence pour l'atteinte méningée que pour les autres localisations bacillaires, c'est peut-être parce que la méningite tuberculeuse est avant tout une maladie de jeunes, chez lesquels la réceptivité est plus nette, étant maxima. Quoi qu'il en soit, une soigneuse investigation dans les antécédents de nos malades nous a, le plus souvent, fait découvrir la source du contag. Ici, ce sont les parents qui sont atteints; là, c'est un

aïeul qui tousse et dont on se méfie pas. Ailleurs c'est une bonne d'enfants qui plongera une famille dans le deuil. Parfois, c'est un voisin, un camarade, ou encore, et le cas est malheureusement fréquent, c'est un professeur qui, parlant face à face à ses élèves, contamine des organismes neufs et fragiles. Nous connaissons une famille où deux enfants étaient morts de méningite tuberculeuse, tandis qu'un troisième était gravement atteint de tuberculose pulmonaire, tous trois contaminés par leur nurse. Le fait est si banal qu'il est inutile de multiplier les exemples. Aussi croyons-nous que de sages mesures prophylactiques s'imposent dans tous les lieux qui groupent la jeunesse, mesures susceptibles d'avoir sur la genèse et le nombre des méningites la plus heureuse influence.

A) **Son mécanisme.** — La contagion étant établie, comment concevoir le mode d'envahissement de la méninge par le bacille de Koch ? Cette séreuse représente-t-elle le premier organe atteint dans un organisme neuf, ou bien n'est-elle envahie que lorsque d'autres localisations tuberculeuses ont évolué d'une manière occulte ou avérée ?

Les deux processus sont, croyons-nous, réalisés, mais avec une fréquence bien différente.

Tantôt l'organisme passe par une phase de tuberculose latente plus ou moins longue, pouvant varier de plusieurs mois à plusieurs années. Quand la méningite tuberculeuse survient, malgré ses apparences primitives, elle n'est, en réalité, que secondaire. C'est ce qui se produit dans l'immense majorité des cas.

Tantôt, mais ceci est infiniment rare, le temps d'apparition des signes méningés est si bref, après la période de contagé, que l'on peut dire que le bacille de Koch, brûlant les étapes, atteint à peu près d'emblée les méninges, à tel point que le mot de méningite « primitive » serait presque justifié. Nous avons pu observer un cas de ce genre, dans une famille où un enfant, né de parents bien portants, fut atteint de méningite tuberculeuse quelques semaines après l'arrivée d'une nourrice dont la belle apparence n'avait pas éveillé les soupçons. De tels cas ont une valeur presque expérimentale, mais ils sont si rarement observés qu'ils n'infirment pas la loi générale, de sorte, qu'avec tous les auteurs, nous dirons que, pratiquement, la méningite tuberculeuse n'est primitive qu'en apparence, et qu'en fait elle est toujours secondaire à la tuberculose d'un autre organe.

B) **Localisations initiales.** — Il n'est toutefois pas toujours facile de retrouver le foyer initial, chez les tout jeunes sujets surtout. En-dessous de

quinze ans, la méningite tuberculeuse s'est présentée, dans la majorité de nos cas, comme la seule manifestation visible de la bacillose (méningite dite primitive). Au contraire, au-dessus de quinze ans, le plus grand nombre de méningites est tantôt accompagné d'une localisation bacillaire connue, unique ou multiple, tantôt succède à un processus morbide tuberculeux antérieurement diagnostiqué et, en apparence, éteint (méningites dites secondaires).

Notre statistique nous a montré les localisations initiales les plus diverses. Ces tuberculoses, précédant les méningites, varient, naturellement, en fonction de l'âge du sujet.

C'est ainsi que, chez l'enfant, nous ne relevons, dans les antécédents des malades, que des manifestations ganglionnaires, trachéo-bronchiques surtout, et des lésions osseuses; l'atteinte pulmonaire est beaucoup plus rare.

Chez l'adulte, ce sont les manifestations pleuro-pulmonaires qui l'emportent de beaucoup dans les antécédents des malades. La fréquence des autres localisations, d'ailleurs bien connues, s'inscrit dans notre statistique dans l'ordre suivant :

Tuberculose pulmonaire ou pleurale,
Tuberculose rénale,
Tuberculoses génitales,
Tuberculoses osseuses.

Nous en arrivons enfin à l'érythème noueux qui mérite une mention toute spéciale, assez peu mise en relief, croyons-nous.

On sait, depuis Landouzy, les intimes relations de l'érythème noueux et de la tuberculose. On sait, si l'on veut être éclectique, qu'il s'agit là d'un syndrome cutané relevant le plus souvent, sinon toujours, de la tuberculose ; mais, lorsque le bacille est en cause, s'agit-il d'un germe hyper ou hypo-virulent ?

La clinique est tantôt contre, tantôt pour l'hypothèse de la virulence. Nous avons observé un cas d'érythème noueux récidivant tous les ans chez une jeune fille dont le père, atteint de tuberculose pulmonaire fibreuse, disséminait à son insu le bacille de Koch dans sa maison. La preuve de l'origine bacillaire de la dermatopathie était en outre fournie par une apparition de kératite phlycténulaire d'une ténacité désespérante. A part ces deux manifestations, la santé de cette jeune fille demeurait et demeure encore excellente, et même au cours des manifestations cutanées fébriles accompagnées d'arthropathies, la poussée d'érythème

nouveaux était bien supportée, ne laissait aucune suite. Les récidives annuelles se reproduisaient pendant huit années consécutives. Il est donc bien difficile de parler de virulence dans un cas de ce genre.

Or, dans les antécédents de nos méningitiques, nous relevons, non sans un certain étonnement, huit cas d'érythème nouveau. Il y a là plus qu'une coïncidence et, si l'on ajoute à ces cas ceux qui ont été publiés par Marfan (1), par Sézary (2), Perel (3), Schmitz, Apert, Baumen, Behrend, etc..., relevés dans la thèse de Mallein (4) et le travail de Laederich et Ch. Richet fils (5), on conviendra que l'érythème nouveau est non seulement bien souvent de nature tuberculeuse, mais qu'il se présente parfois comme une manifestation préluant à une localisation des plus graves. Il ne saurait donc être question dans ces cas de bacilles avirulents et d'une infection atténuée, évoluant au ralenti. Landouzy, dont on n'a pas oublié les communications retentissantes, en faisait une manifestation d'origine bacillémique. Mais une bacillémie, on le sait bien aujourd'hui, n'est pas forcément un témoignage de virulence.

En somme, nous hésitons, mais personnellement nous concluons provisoirement que toute atteinte d'érythème nouveau doit non seulement faire soupçonner une tuberculose profonde, mais être considérée comme un élément sérieux, grave, d'imprégnation bacillaire, avec lequel il ne faut pas jouer. Si dans un cas nous avons vu, après l'allergine (obs. XIV), la pie-mérite guérir, les autres cas se sont terminés par la mort. Et ceci concorde avec la récente statistique d'Eckerstrom qui, en Suède, a relevé, sur 1910 patients, 14,3 % de tuberculose pulmonaire mortelle consécutive à l'érythème nouveau (6).

Mais revenons à la question posée. Que la méningite soit primitive ou secondaire, pourquoi cet essaimage subit vers les centres nerveux, après une si longue tolérance ?

Le déterminisme de l'extension bacillaire à la méninge nous échappe au même titre que le pronostic d'évolution de la tuberculose en général. Dans certains cas, cependant, on peut remonter à une cause occasionnelle précise dont certaines sont intéressantes à connaître, car elles comportent un enseignement prophylactique.

Nous n'insistons pas sur l'influence possible des maladies anergisantes

(1) MARFAN : *Pr. méd.*, 26 juin 1909.

(2) *Gaz. des Hôp.*, 25 janvier 1912.

(3) *Thèse Paris*, 1910.

(4) *Thèse Paris*, 1910.

(5) *Rev. de la Tub.*, 1920.

(6) *Rev. de la Tub.*, 1932, p. 983.

de l'enfance, telles la rougeole et la coqueluche, signalées par tous les manuels et pourtant discutées par maints auteurs. Nous possédons une douzaine d'observations où la rougeole paraît avoir joué un rôle de préparation indiscutable. Ce que cette maladie fait pour la tuberculose pulmonaire, elle peut bien le faire pour la localisation méningée.

Traumatisme. — Son influence nous a paru parfois des plus nettes. Elle est d'ailleurs fort connue. Schultze en cite une quinzaine d'observations. Le cas le plus frappant de notre statistique est celui de l'observation XIV relatant l'histoire d'une jeune femme, qui reçut un fagot sur la tête en passant dans sa cour de ferme. Elle eut à ce moment une petite hémorragie méningée, puis sembla complètement rétablie ; mais, un mois plus tard, apparurent de l'amaigrissement, de la fatigue, et enfin un tableau complet de méningite certaine, contrôlée par la présence des bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien.

A côté des traumatismes accidentels, doivent se placer des traumatismes physiologiques, accouchement ou fausse couche. Trois de nos malades moururent de méningite tuberculeuse trois à six semaines après l'acte obstétrical. La flambée habituelle aux jeunes mères, déjà touchées par le bacille de Koch, a prédominé au niveau des méninges, avec une allure particulièrement rapide. Une autre malade présenta, quinze jours après l'accouchement, des signes méningés qui rétrocedèrent complètement, mais reprirent quelques mois plus tard et cette fois furent mortels (bacille de Koch dans le liquide céphalo-rachidien).

Passons rapidement sur le rôle des interventions chirurgicales au niveau des foyers tuberculeux, partout signalé. Nous y reviendrons dans un instant à propos de la durée d'incubation de la méningite tuberculeuse. Le seul point sur lequel nous voulons insister largement est le danger présenté par les interventions sanglantes localisées au cavum, chez des enfants suspects de tuberculose. Ces interventions sont responsables de véritables désastres, d'autant plus à déplorer qu'ils étaient évitables. Nous avons en main les observations de six enfants chez lesquels le processus méningé s'est déclaré huit à quinze jours après l'ablation des amygdales ou de végétations adénoïdes. Il s'agissait dans tous ces cas d'enfants portant les signes d'une bacillose latente : pâleur, inappétence, amaigrissement, état subfébrile, tous signes dont le bacille évoluant sournoisement était responsable, et qui, à l'occasion de l'acte opératoire, faisait un essaimage mortel au niveau des méninges. M^{mes} Herben et Asserson avaient déjà mentionné le fait dans leur statistique. En tout cas, ces 6 observa-

tions nous ont tellement frappée, que nous regrettons que cette notion ne soit pas déjà devenue classique, puisqu'elle comporte tout un enseignement thérapeutique, qui consiste à différer les interventions portant sur le cavum chez les enfants à cuti-réaction fortement positive.

Le climat marin semble aussi assez souvent déclencher des poussées méningées mortelles. Nous ne voulons bien entendu pas dire que les populations maritimes courent un danger plus grand que les populations terriennes. Nous ne croyons pas davantage qu'un sujet présentant une tuberculose externe bien localisée, avec un état général satisfaisant, coure un risque supplémentaire à faire une cure marine.

Mais nous croyons, par contre, que les sujets en puissance de bacillose évolutive, surtout si elle est pulmonaire ou pleurale, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes, courent un certain danger à recevoir le choc marin trop brutalement. M. Barbier le signalait déjà en 1911, dans sa communication à la Société médicale des Hôpitaux sur les états méningés curables. M. A. Jousset en a observé plusieurs faits probants, notamment celui de deux fillettes antérieurement atteintes d'une tuberculose péritonéale exsudative aiguë, qui, envoyées prématurément, avant extinction totale de la température, sur une plage du Nord, y mouraient de méningite, trois semaines après leur arrivée. Des exemples de même ordre sont nombreux. Mais pour qui connaît les aggravations, les hémoptysies, les poussées fébriles subies par les pulmonaires transplantés en climat marin excitant, ces faits n'ont rien qui puisse étonner.

Ce que nous venons de dire de la thalassothérapie s'applique à l'héliothérapie, dont certains font aujourd'hui un lamentable abus.

DURÉE DE L'INCUBATION DE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE

La durée de l'incubation des méningites tuberculeuses paraît impossible à déterminer, surtout si l'on s'en tient à la clinique courante qui donne à ce sujet les renseignements les plus contradictoires. Si certains malades présentent une phase prodromique pouvant durer de longs mois, d'autres sont pris brutalement, sans signes précurseurs. Le polymorphisme de début de la méningite tuberculeuse ne peut donc que dérouter.

Nous avons essayé cependant de résoudre partiellement la question en

étudiant spécialement les cas où une cause occasionnelle précise pouvait être incriminée. Nous devons au docteur Mozer, de Berck, quelques observations particulièrement intéressantes, dont nous le remercions vivement. Les voici telles qu'elles nous ont été soumises :

Premier cas. — Coxalgie avec abcès de la gaine des vaisseaux. La ponction malencontreuse ouvre l'abcès dans une grosse veine. Production d'un énorme hématome de la racine de la cuisse. Apparition des premiers signes méningés le dix-huitième jour.

Deuxième cas. — Au cours de la ponction d'un abcès latéro-pharyngien, le trocart pénètre dans l'espace sous-arachnoïdien et donne issue à du liquide céphalo-rachidien. Les premiers signes méningés font leur apparition le seizième jour.

A ces faits, s'en ajoutent trois concernant des urinaires. Néphrectomie difficile d'un rein entouré de péri-néphrite tuberculeuse, avec uretère caséeux. La méningite apparaît entre le dix-huitième et le vingt-cinquième jour.

On le voit, ces observations ont une valeur en quelque sorte expérimentale. Dans les cinq cas précédents, la méningite est apparue entre le dix-huitième et le vingt-cinquième jour. Il semblerait donc que l'incubation de la méningite tuberculeuse après l'introduction précise du bacille, soit de quinze jours à trois semaines. Mais, nous l'avons dit plus haut, nous avons vu six enfants atteints de cette affection après amygdaléctomie; quatre furent pris avant le quinzième jour; l'un eut son premier vomissement huit jours après l'opération. Un autre se plaignit de céphalée dans les mêmes délais. L'incubation peut donc être bien courte. Et que penser des cas où l'apparition des signes méningés suit de trois à quatre jours la mobilisation d'une articulation plâtrée, comme nous l'avons vu plusieurs fois ? Il semble donc que chaque cas ne vaille que pour lui-même, et ne puisse contribuer à suggérer une conclusion générale. En fait, la virulence du germe peut varier à l'infini, tout comme la résistance du sujet, et le degré plus ou moins massif de l'infection. Or, à ces différents facteurs correspondent des délais différents.

REMARQUES CLINIQUES

LES DÉBUTS POLYMORPHES DE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE

Les ouvrages classiques ont depuis longtemps signalé l'infinie variété des débuts de la méningite tuberculeuse. Grâce aux précisions de la ponction lombaire, leurs descriptions se sont récemment enrichies de formes à surprise, de formes larvées, réellement méconnaissables, de la pie-mérite, en sorte qu'on arrive à cette conclusion qu'il n'y a plus rien de neuf à glaner dans cette riche symptomatologie du début.

Cependant, si l'on considère non plus des cas isolés, mais, comme notre abondante documentation nous a permis de le faire, l'ensemble et la fréquence des symptômes initiaux, on est amené à faire une série de remarques nouvelles.

C'est ainsi que la période prodromique, caractérisée par des troubles moraux ou intellectuels, qui constitue l'enseignement classique des pédiatres, manque bien souvent. Quelle que soit la finesse d'observation de l'entourage, on n'a rien remarqué, et nous en arrivons à cette conclusion que la méningite tuberculeuse, qu'il s'agisse de l'enfant ou de l'adulte, se manifeste une fois sur quatre par un début brusque sans signe précurseur aucun.

Mais ces débuts sont eux-mêmes infiniment variés. C'est tantôt un ensemble de signes, tantôt un symptôme isolé que les caractérise. Ces débuts monosymptomatiques peuvent eux-mêmes se présenter sous deux aspects différents. On trouvera partout décrits les cas où l'apparition d'un signe unique est expliquée, dans les heures qui suivent, par la constatation des autres symptômes habituels. Par contre, nous voudrions insister un peu sur ces formes si spéciales ou un signe unique, isolé, demeure tel pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines, signe qui déconcerte le diagnostic par son isolement, et même par sa possibilité de régression. On nous excusera si de tels symptômes, qui ont pu, en des communications erratiques, enrichir la littérature médicale, sont, à

nouveau, signalés par nous. Mais la fréquence de certains aspects est vraiment à connaître. Ce sont eux que nous groupons ici sous l'appellation de *syphiliformes*, parce qu'il est habituel, et d'ailleurs logique, de penser bien plus à la syphilis qu'à la tuberculose à leur apparition.

Nous les avons groupés par ordre de fréquence.

Débuts syphiliformes.

Ils comprennent d'assez nombreuses variétés.

Début paralytique. Un jeune sujet de dix-huit ans est brusquement pris d'une hémiplégie gauche (la localisation gauche nous a paru plus fréquente). Ne sachant à quoi l'attribuer, on cherche la solution par une ponction lombaire. Or, celle-ci se montre absolument normale. *L'hémiplégie rétrocede d'ailleurs pendant un mois*, puis apparaissent progressivement les signes au complet d'une méningite diffuse caractérisée par la présence de nombreux bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien. Là mort survient huit jours après cette constatation.

Une jeune fille, vue par le professeur Hautefeuille, d'Amiens, quitte son travail jusque-là correctement exécuté, à cause d'un engourdissement du bras droit, mais ne présente aucun symptôme inquiétant. Trois semaines plus tard, la température monte et les signes au complet d'une méningite diffuse se précisent. On trouve du bacille de Koch dans le liquide céphalo-rachidien et, neuf jours plus tard, la malade meurt.

Une femme de trente ans est atteinte d'une faiblesse du membre supérieur gauche qui, peu de jours après, devient une hémiplégie du même côté, le tout sans température et sans phénomènes généraux d'aucune sorte. Mais ici, l'hémiplégie ne disparaît pas complètement, si bien que les diagnostics de syphilis cérébrale ou de tumeur sont tour à tour agités, et bientôt écartés à la suite d'examen du sang, du liquide céphalo-rachidien et du fond de l'œil, qui révèlent une simple méningite tuberculeuse.

Début apoplectiforme. Le docteur Hallé, médecin des Enfants-Malades, a communiqué au docteur Jousset l'observation d'un enfant de treize ans, jusque-là en bonne santé, qui travaillait dans la bijouterie de ses parents. Un jour, traversant leur appartement, il tombe à terre. La perte de connaissance est passagère, mais, à dater de ce moment,

apparaissent des vertiges, de la céphalée et, peu à peu, les signes classiques d'une pie-mérite bacillaire.

Un homme de cinquante ans, retour d'Hauteville où on cherche à le retenir, considérant ce départ comme prématuré, reprend ses occupations habituelles, tant il se sent bien portant. Six semaines plus tard, sans fièvre, il perd légèrement connaissance et se sent un peu fatigué. Ce n'est pourtant que quarante-huit heures plus tard qu'apparaissent de la céphalée, du délire et de la fièvre et qu'une ponction lombaire montre les bacilles coupables.

Début convulsif. Un jeune homme de dix-huit ans, qui d'ailleurs a guéri, commence sa maladie par une crise d'épilepsie, suivie de coma, apparue au cours d'une partie de golf, crise qui fait penser, tout d'abord, à la syphilis. Il s'en remet pourtant et dîne à table le soir. Puis, les jours suivants, se montrent de la céphalée, de l'obnubilation intellectuelle, de la température, et une ponction lombaire démontre qu'il s'agit non de syphilis, mais de tuberculose. Traité par l'allergine, le sujet se remet complètement.

Début vertigineux. - - De grands enfants, qui ne se signalaient à l'inquiétude de leurs parents que par leur mauvais état général, accompagné d'une certaine apathie intellectuelle, sont amenés au docteur A. Jousset pour examen. Il est frappé par leur démarche ébrieuse, analogue à celle que Despine a décrite, en plus marquée, sous le nom « d'ataxie statique » et par la bizarrerie de leurs réponses. Trois semaines plus tard, on apprend leur mort, survenue au milieu des signes d'une méningite tuberculeuse typique.

Début céphalalgique. Nous l'avons observé un certain nombre de fois à l'état de symptôme complètement isolé. Une malade des docteurs Jousset et Kaplan présente, pendant une dizaine de jours, une céphalée, en forme d'hémicranie, accompagnée d'éruetations et de troubles gastriques simulant à s'y méprendre la migraine. Si cette femme, d'ailleurs ancienne migraineuse, n'avait eu un passé, encore perceptible, de tuberculose pulmonaire, on aurait méconnu chez elle un diagnostic qui, dans la suite, devait s'affirmer de façon formelle par la présence du bacille de Koch dans son liquide céphalo-rachidien.

Disons, à ce propos, que toute céphalalgie, isolée, continue ou inter-

mittente que caractérise sa violence, ainsi que sa résistance à tous les analgésiques, si elle survient chez un bacillaire, doit être suspectée et inciter à la ponction lombaire.

Début confusionnel. Un homme de cinquante-trois ans arrive à l'hôpital Laennec dans un état de confusion mentale telle que le diagnostic de paralysie générale semble d'autant plus s'imposer que le sujet se vante d'avoir eu, trois ans auparavant, un chancre dont il porte encore la légère cicatrice. Le diagnostic paraît si évident que l'ordre de rechercher les bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien n'est même pas donné au laboratoire. Cependant, une abondante leucocytose, avec constatation d'un fort coagulum dans le liquide, la présence de 50 % de polynucléaires, modifient l'impression initiale. Un Ziehl montre, après deux heures de recherches, quelques bacilles non douteux. L'état confusionnel ne dure que quarante-huit heures, après lesquelles le malade, parfaitement lucide, nous apprend que, quinze jours auparavant, il avait présenté une légère hémiparésie droite, qui avait duré huit jours et avait rétrocedé au point de ne laisser aucune trace.

En résumé, on peut voir apparaître sans aucun signe précurseur, chez un sujet en pleine santé apparente ou porteur d'une ancienne tuberculose qui semble éteinte, des accidents isolés, tantôt paralytiques, tantôt apoplectiques, tantôt convulsifs, tantôt vertigineux ou confusionnels, ou encore simplement céphalalgiques, d'autant plus incompréhensibles que la notion d'une infection bacillaire préalable est inconstante. Nous avons relevé ces débuts brusques syphilitiques, à signe unique, dans 5 % de nos observations, proportion évidemment non négligeable.

Dans des cas semblables, la syphilis est naturellement incriminée et, bien entendu, traitée, même si les réactions sérologiques sont négatives, le tout sans aucun résultat, jusqu'au jour où un chercheur de laboratoire, plus patient ou plus heureux, trouve dans le liquide céphalo-rachidien la cause véritable du mal, le bacille de Koch.

Que penser maintenant du mécanisme de tels symptômes ?

Depuis la thèse de Chantemesse, on a tendance à rattacher les troubles psycho-moteurs précoces aux formes localisées de la méningite tuberculeuse, et spécialement à la méningite en plaques qui atteint la convexité, au voisinage du lobule paracentral.

Cette explication ne nous paraît pas toujours valable.

Comment expliquer, en effet, que des troubles moteurs aient pu rétro-

céder aussi complètement pendant des semaines, s'ils avaient été produits par une plaque organisée, plus ou moins étendue, de méningite ?

Ils n'auraient pu que s'accroître ou tout au moins demeurer fixes, et ces objections s'appliquent également à l'hypothèse de thromboses ou de gros foyers de nécrobiose qui laisseraient des traces et s'extérioriseraient par des troubles stables. On sait, par ailleurs, que ni Marfan, ni Zoppert, n'ont pu découvrir, à l'autopsie, l'explication macroscopique des formes hémiplegiques observées par eux chez des enfants.

En l'absence de certitude, on peut se demander si des phénomènes d'ordre toxique n'expliqueraient pas ces désordres fonctionnels transitoires. Nous verrons, au chapitre de l'expérimentation, ce qu'on peut penser de cette idée. Mais une autre hypothèse nous paraît non moins séduisante et vraisemblable. On connaît, en effet, la tendance hémorragique qui caractérise toutes les formations tuberculeuses, quel que soit leur siège (hémoptysies, hématuries, etc...). On sait également que la plupart des liquides céphalo-rachidiens soustraits par ponction lombaire au cours des méningites tuberculeuses, sont xanthochromiques, ce qui veut dire congestion avec début d'hémolyse. Nous avons même pu reproduire expérimentalement ces hémorragies (p. 60, 3^e cobaye). Il semblerait donc que l'on puisse trouver l'explication plausible de tous les troubles transitoires dans des phénomènes d'ordre congestif, par conséquent variables d'intensité, et pouvant parfaitement régresser sans laisser de trace anatomique ni de séquelle fonctionnelle (1).

Nous voici donc loin des explications un peu simplistes et de la fameuse « plaque » suscitées par l'apparition de la belle thèse de Chantemesse qui, le premier, attirait l'attention sur l'identité des méningites de l'enfant et de l'adulte : «... L'évolution de la méningite tuberculeuse, disait-il, se fait chez l'homme à peu près comme chez l'enfant... » Les formes localisées, signalées par le même auteur et qu'on a seules retenues, étaient d'ailleurs pour lui une exception.

Nous ne saurions trop approuver ces conclusions qui sont les nôtres.

(1) Nous nous demandons même à ce sujet si certaines hémorragies méningées, dont la cause nous échappe, malgré la minutie des examens de laboratoire, se seraient pas quelquefois la traduction d'une tuberculose latente à manifestations hémorragiques. Nous devons à ce sujet, au docteur Monnier-Vinard, médecin des hôpitaux, la communication d'un fait des plus intéressants : un sujet atteint par des troubles cérébraux, chez lequel une ponction lombaire avait montré un liquide légèrement hémorragique, peut reprendre son existence antérieure pendant quelques mois, après lesquels il mourut de méningite tuberculeuse.

L'observation XIV, citée plus loin, due à l'obligeance du docteur Guérin, de Meslay, témoigne dans le même sens.

La maladie de l'enfant (1) et celle de l'adulte ne diffèrent le plus souvent que par des nuances cliniques. La forme diffuse appartient à l'adulte comme à l'enfant et inversement; en sorte que le mécanisme pathogénique et histologique de ces lésions serait le même dans les deux cas. L'identité clinique appelle une pathogénie univoque.

Tel est le résultat de notre assemblage d'observations. Nous les résumerons ainsi :

La localisation des désordres fonctionnels (hémiplegie, monoplegie, jacksonisme, etc...), qui appartient à tous les âges, ne relève pas forcément de grosses lésions localisées.

DÉBUTS DIVERS

Aux modes de début qui précèdent, nous pourrions ajouter une multitude de formes, telles celles par début angineux, début arthralgique, début par rétention d'urines (auquel il faut toujours songer), début par torticolis, etc... (2). On peut dire que tout a été signalé ou que tout peut l'être. Le bacille de Koch peut aussi bien affliger le cortex que les noyaux gris, le mésocéphale, la surface que la profondeur, etc..., simulant les encéphalites les plus diverses. Et, comme il peut, soit directement, soit par ses toxines, atteindre, en même temps que les méninges, les régions les plus diverses de l'organisme, le plus grand polymorphisme, les syndromes les plus variés, peuvent être observés, tantôt syndromes nerveux purs, tantôt intrication de signes correspondant à des localisations de tout ordre.

La genèse de ces troubles multiples qui étonnent, parce qu'ils ne sont pas sous la dépendance directe d'une lésion nerveuse, doit être recherchée plus dans la généralisation de l'infection bacillaire que dans le processus méningitique lui-même, et, par conséquent, il n'y a rien là qui doive surprendre de ce polymorphisme en apparence déconcertant.

Telles sont les remarques principales que nous a suggérées la revision des nombreux cas mis par les circonstances ou le hasard à notre dis-

(1) Nous rappelons que nous ne parlons ici que des enfants d'un certain âge et des adolescents. Nous ne nous occupons pas des nourrissons.

(2) Dans quatre de nos observations, les signes méningés sont apparus au surlendemain d'une ingestion de fougère mâle. Nous signalons le fait, qui est curieux, sans en tirer, bien entendu, aucune conclusion.

position, et qui, si elles n'innovaient rien, ne tendent, à défaut d'originalité, qu'à mettre en valeur et à grouper des faits individuellement établis : le polymorphisme et la brutalité des débuts de la méningite tuberculeuse, polymorphisme et soudaineté qui la rendent méconnaissable.

Avant de passer aux acquisitions réellement nouvelles de cette étude : au liquide céphalo-rachidien, à la pathogénie et au traitement des méningites, nous dirons encore ce que nous pensons :

De la division doctrinale des méningites;

De certains symptômes classiques;

Des moyens de diagnostic en général.

MÉNINGITES PRIMITIVES ET MÉNINGITES SECONDAIRES DE L'ADULTE

Il demeure sous-entendu que les méningites, quelles qu'elles soient, ne peuvent pathogéniquement qu'être d'essence secondaire, mais que cette appellation est réservée aux pie-mérites cliniquement secondaires, c'est-à-dire qui succèdent manifestement à une atteinte de tuberculose extra-méningée.

Or, les descriptions des méningites secondaires diffèrent beaucoup, dans tous les manuels, de celles des méningites primitives. Le mot de secondaire ne comporte pourtant pas une précision suffisante pour donner lieu à un tableau tellement spécial, et nous croyons qu'il y aurait lieu de subdiviser ce type de méningite en deux catégories :

Les méningites *terminales*, chez les pulmonaires avérés, plus ou moins cachectiques ;

Les méningites *épisodiques*, chez un tuberculeux connu, en évolution ralentie, et possédant encore une bonne résistance générale.

Cette distinction a son importance du point de vue des indications thérapeutiques, et c'est pourquoi nous y insistons un peu.

Les méningites terminales, chez un cachectique, répondent à la description habituelle, avec symptomatologie fruste et évolution rapide de la maladie. Elles ne présentent assurément aucun intérêt du point de vue thérapeutique, puisqu'elles surviennent chez des sujets déjà irrémédiablement condamnés, et qui mourraient de leurs anciennes lésions, même si leurs méninges étaient intactes.

Les méningites épisodiques sont, au contraire, autrement utiles à connaître, afin de les traiter en temps voulu. Survenant chez un sujet qui se défend bien contre ses bacilles, elles ne se présentent pas avec un pronostic plus défavorable que la méningite primitive. Nous verrons même qu'elles sont d'un pronostic relativement meilleur et en exposerons les raisons. Sans vouloir entrer ici dans cette discussion de pathologie générale, nous dirons simplement que, ni du point de vue mode de début, ni du point de vue évolution, nous n'avons noté de différences bien sensibles entre la forme de méningite du tuberculeux résistant et celle du sujet sain en apparence. L'indication thérapeutique reste donc la même pour tous deux et le pronostic dépend plus de l'état général du malade et de la virulence de son bacille que du fait que la localisation méningée accompagne une autre lésion tuberculeuse.

QUELQUES SYMPTOMES DE LA PÉRIODE D'ÉTAT

L'étude synthétique de nos observations ne nous a rien montré de particulier quant aux signes cliniques observés à la période d'état de la méningite tuberculeuse. Le seul intérêt que nous ayons trouvé à collationner ces faits est un renseignement de fréquence à l'égard de chacun des symptômes habituellement décrits.

La céphalée nous a paru le signe le plus fidèle, le plus constant. Elle ne diffère d'un sujet à l'autre que par son degré d'intensité et de fixité.

La constipation est loin d'être la règle. Elle manque très souvent et ne peut réellement servir à orienter un diagnostic.

Les vomissements, habituels au début de l'affection, surtout chez l'enfant, deviennent inconstants à mesure que progresse la maladie. S'ils sont parfois tenaces, ils peuvent, par contre, manquer totalement, même à la phase initiale, particulièrement chez l'adulte, en sorte que l'appréciation de Filatow, qui insiste sur la constance de ce signe, nous paraît un peu trop absolue.

La raideur de la nuque peut manquer, mais à titre tout à fait exceptionnel. Elle est généralement de règle, toutefois à un degré moindre que dans les méningites aiguës, et se limite à la flexion. Il est bien à noter en tout cas, ainsi que nous l'avons vu signaler par divers auteurs, que le signe de Kernig est relativement effacé dans la pie-mérite bacillaire, et ceci pourrait même constituer un élément de diagnostic différentiel,

dans les cas difficiles. Il n'est en tout cas jamais comparable à la raideur de la méningite cérébro-spinale.

La température n'a qu'une valeur bien réduite au cours de la maladie. Toutes les courbes thermiques peuvent se voir, depuis les plus anarchiques jusqu'aux plus régulières, et la formule classique, selon laquelle « la méningite tuberculeuse est une apyrexie entre deux pyrexies », est loin d'être vraie.

Beaucoup plus importante est l'étude du *pouls*. On recherchera avec soin, outre son ralentissement, ses irrégularités et ses achoppements. Ces signes demeurent capitaux.

Quand aux *troubles paralytiques*, ils peuvent, comme on le sait, s'observer à toutes les périodes, être transitoires ou permanents et acquérir ainsi une valeur partout décrite. Nous n'y insisterons donc point.

Nous avons pourtant été frappée par la fréquence de l'hémiplégie gauche, et ceci à tout âge. Nous n'en pouvons fournir aucune explication.

Les *paralysies oculaires* constituent un des signes les plus importants de la méningite tuberculeuse. Notre statistique les mentionne dans les quatre cinquièmes des cas : paralysies du globe surtout, car les modifications pupillaires ne consistent qu'en parésies beaucoup moins complètes que dans la syphilis. Retenons, à ce sujet, la fréquence remarquable de la paralysie de la VI^e paire et spécialement de la gauche.

Reste la *durée* de la méningite. Il nous paraît bien difficile d'y apporter de grandes précisions, puisque le début nous échappe. Seules les formes à début brusque peuvent à cet égard nous guider quelque peu. La moyenne de nos observations nous a donné une durée de seize à vingt jours. Quelques cas foudroyants ont évolué à peine en une semaine.

La mort est annoncée par une somnolence progressive et un coma plus ou moins profond. La conjonctivite, le croisement du pouls et de la température, la dilatation pupillaire, sont des signes avant-coureurs qui trompent rarement et sont d'ailleurs connus.

LES DIVERS MOYENS DE DIAGNOSTIC

Nous sommes forcément ici d'une grande brièveté. La question du diagnostic se complique en effet de jour en jour, et cela par l'adjonction de syndromes encéphaliques infectieux, dont la différenciation par la seule clinique apparaît impossible.

De son côté, la pie-mérite bacillaire connaît tellement de formes larvées,

qu'on ne saurait plus aujourd'hui rien affirmer d'après la seule symptomatologie. Il nous a paru qu'aucun signe, aucun ensemble de signes même n'avait de valeur pathognomonique.

Notre conclusion générale est donc qu'il n'existe qu'un seul élément de certitude pour le diagnostic de la méningite tuberculeuse, qui est la découverte du bacille de Koch.

La ponction lombaire sera par conséquent le pivot du diagnostic, et l'on conçoit qu'il faille apporter à l'examen du liquide céphalo-rachidien suspect, le maximum d'attention et de précautions. Aussi avons-nous donné au chapitre qui va suivre une prépondérance exceptionnelle.

DEUXIÈME PARTIE

LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

SOMMAIRE. — *Utilité de l'examen du liquide céphalo-rachidien.*

Sa valeur se limite à certains examens : numération cellulaire, bacilloscopie, coagulation.

Notre technique de recherches. Elle réussit presque toujours.

Supériorité de la bacilloscopie sur l'inoculation. La bacilloscopie est la base du diagnostic.

Les bacilles de Koch avirulents.

Examens accessoires.

L'étude du liquide céphalo-rachidien est le pivot du diagnostic de la méningite tuberculeuse. Cette affection est tellement protéiforme qu'elle est capable de dérouter les meilleurs cliniciens. Sans la précision de cette biopsie facile et répétée qu'est l'analyse du liquide céphalo-rachidien, on ignorerait ce qu'on sait aujourd'hui des anomalies, des surprises apportées par la méningite tuberculeuse, anomalies qui avaient échappé forcément aux vieux auteurs. Ce sont là notions toutes modernes.

On doit aux recherches de Widal, Ravaut, Sicard, Monod, etc..., l'idée première de soumettre à l'étude le liquide soustrait par la ponction lombaire, que Quincke avait, quelques années avant eux, préconisée pour en faire un mode de traitement. Ils voulurent faire de ce moyen un procédé de diagnostic.

L'idée, par elle-même excellente, a fait son chemin; mais l'enthous-

siasme qu'elle a suscité, dû en partie à la facilité de cet examen, a fait dépasser la limite des conclusions et des certitudes qu'elle autorisait. Pour qu'elle permit de faire un véritable cyto-diagnostic, c'est-à-dire pour que la découverte d'une réaction cellulaire déterminée permit à coup sûr de la rattacher à telle espèce microbienne, il eût fallu que cette réaction eût un caractère indéniable de spécificité. Or, il a bien fallu constater qu'elle pouvait être sous la dépendance de maints facteurs, et, chaque jour, la découverte de méningites nouvelles se charge de démontrer l'imprécision scientifique de la méthode.

On oublie trop, en effet, que si les infections, les espèces microbiennes, sont en nombre immense, les modes de réaction de l'organisme sont, par contre, limités. Ce n'est pas sur une réaction cellulaire qu'on peut déterminer la nature d'une infection, qu'il s'agisse du liquide céphalo-rachidien, du sang, des épanchements des séreuses, qu'il s'agisse même des tissus fixes. Par conséquent, ce qu'on appelait le cyto-diagnostic ne pouvait être qu'une approximation, une cyto-présomption, de même que la leucocytose sanguine, qu'elle soit à polynucléaires ou à éosinophiles, n'est qu'une orientation vers l'infection microbienne ou la verminose. Mais on ne peut aller plus loin.

Tout au plus est-il permis de demander à l'examen cellulaire la mesure de l'acuité d'un processus infectieux et, par conséquent, de l'ancienneté du mal, qui, en principe, doit aller en s'atténuant avec le temps. On pourrait donc, à la rigueur, par la constatation de nombreux lymphocytes, lesquels sont les derniers occupants d'un exsudat, juger de l'allure trainante d'un processus inflammatoire et dire l'âge d'un épanchement, mais nullement sa nature.

Il est probable que la tuberculose, par sa chronicité, suscite plus souvent la lymphocytose que la polynucléose, et c'est ainsi que le lymphocyte est si souvent en majorité dans les liquides en question; mais, nous ne saurions trop le répéter, souvent ne veut pas dire toujours, ni surtout exclusivement, et quand on veut établir un diagnostic de cause, le seul qui ait, en définitive, un intérêt primordial, c'est à la bactériologie qu'il faut obligatoirement avoir recours. D'ailleurs personne, aujourd'hui, n'oserait plus affirmer un diagnostic de tuberculose uniquement basé sur le cyto-diagnostic, et on convient généralement que ce mode de recherche a vécu.

L'intérêt de l'étude cellulaire, qui n'est pas pour cela négligeable, est tout autre.

Dans les pages qui vont suivre, nous allons successivement étudier :

La technique des examens d'un liquide céphalo-rachidien présumé bacillaire ;

Les caractères physiques, biologiques, cytologiques et bactériologiques essentiels d'un tel liquide.

Nous n'accorderons que quelques lignes aux examens indirects que nous considérons tous comme étant de second plan.

TECHNIQUE

DES OPÉRATIONS NÉCESSAIRES AU DIAGNOSTIC

L'étude des nombreuses analyses du liquide céphalo-rachidien, qui nous ont été communiquées, venant des laboratoires les plus divers, nous a démontré combien la technique utilisée par ces divers laboratoires laissait à désirer, entachée qu'elle était d'erreurs grossières. Telle officine n'affirmera-t-elle pas la nature tuberculeuse d'un liquide sans y avoir même cherché le bacille, ou après l'avoir cherché par des procédés inimaginables, tels « qu'étalage direct sur lames et sans centrifugation préalable » ? Tout peut se voir.

Certains laboratoires, tout en connaissant la technique, méconnaîtront la valeur respective de ces investigations. C'est ainsi que certains d'entre eux mettront sur le même plan la recherche des bacilles et la réaction de Pandy; d'autres négligeront la numération cellulaire pour ne parler que du dosage des chlorures; quelques-uns se contenteront d'une simple hypercytose pour affirmer la présence du bacille de Koch, etc... On semble ignorer qu'il existe une hiérarchie des examens et que cette hiérarchie est d'importance capitale.

On conçoit la gravité de ces faits qui peuvent conduire le médecin sur une fausse piste... Nous croyons donc que les praticiens auraient intérêt à préciser la nature des renseignements qu'ils veulent obtenir. Mieux valent trois résultats précis obtenus par des moyens irréprochables qu'une dizaine de chiffres sans valeur.

Il en est de l'analyse du liquide céphalo-rachidien comme de toutes les recherches de laboratoire : la technique y commande tout. Aussi croyons-nous devoir y insister avec quelques détails.

Les examens qui doivent être pratiqués sur un liquide céphalo-rachidien présumé tuberculeux peuvent se répartir en deux catégories :

- I. Les examens nécessaires, indispensables au diagnostic immédiat;
- II. Les examens accessoires intéressants du point de vue scientifique, mais d'une valeur pratique bien moindre, soit en raison de la lenteur de leur réponse, soit à cause du caractère de simple présomption qu'ils revêtent.

Au premier groupe se rattachent :

La numération et le pourcentage cellulaires (polynucléaires et lymphocytes);

La recherche des bacilles de Koch;

L'étude de la coagulation.

Dans le second groupe nous rangeons :

L'inoculation au cobaye;

Les recherches d'ordre chimique (chlorures, albumine, sucre, etc...).

Les réactions indirectes de tout ordre, empruntées surtout aux phénomènes de floculation du liquide (Pandy, Weichbrodt, benjoin colloïdal, Vernes, etc...).

Disons tout de suite que, dans toute cette énumération, un seul examen possède une valeur décisive ; la recherche des bacilles. Si donc le laboratoire ne reçoit que peu de liquide ou si le nombre des recherches doit être limité, faute de temps ou de compétence, il suffirait d'une seule goutte examinée à la cellule de Nageotte pour s'assurer du caractère pathologique du liquide, grâce à la numération cellulaire; après quoi on devrait centrifuger à fond le liquide restant, afin d'y rechercher soigneusement le bacille dans le culot de centrifugation. La découverte d'un seul bacille en dirait plus long que tous les autres examens.

Une analyse complète exige environ de 25 à 30 centimètres cubes de liquide. Afin d'être économique, la ponction lombaire devra être faite très méthodiquement. Il vaut mieux fractionner le prélèvement que de le collecter en un seul récipient.

Personnellement, nous opérons de la façon suivante :

Nous recueillons le liquide dans quatre tubes, de préférence neufs et stériles, ou, pour assurer un nettoyage parfait, passés à la flamme d'un bec Bunsen, à la température de ramollissement du verre.

Premier tube (2 centimètres cubes) destiné à la numération à la cellule de Nageotte;

Deuxième tube (10 centimètres cubes), pour la recherche des bacilles de Koch et le pourcentage cellulaire ;

Troisième tube (10 centimètres cubes) pour l'inoculation et des recherches diverses (albumine, sucre, chlorures, réactions variées) ;

Quatrième tube (8 à 10 centimètres cubes) pour la coagulation.

Premier tube.

Ce premier tube doit être l'objet d'un soin particulier. Le liquide retiré par la ponction lombaire risque d'être coagulable et il faut avant tout se débarrasser de cette cause d'erreur. En effet, la coagulation, par le coup de filet qu'elle peut jeter sur une partie des éléments solides, cellules et microbes, cellules surtout, puisque les polynucléaires sont les principaux agents de cette coagulation, est susceptible de créer dans la numération de ces éléments un sensible désaccord.

Pour empêcher ce phénomène de se produire, nous employons un liquide de dilution utilisé en hématologie, inventé jadis par Marcano au Collège de France, et dont voici la composition :

Sulfate de soude (D 1020).....	500 cc.
Formol du commerce.....	5 —

Ce liquide est, non seulement un anticoagulant admirable, mais un véritable fixateur des éléments dont il assure la conservation, en même temps qu'il s'oppose à la lyse possible de certaines cellules, lyse à laquelle plusieurs auteurs ont attribué une modification rapide du liquide céphalo-rachidien. Notre manière de procéder est la suivante :

Dans un tube à essai d'une contenance d'environ 15 centimètres cubes, stérilisé, bouché au caoutchouc, et portant d'avance deux graduations correspondant, l'une à 2 centimètres cubes, l'autre à 4 centimètres cubes, nous versons deux centimètres cubes de liquide de Marcano. En faisant la ponction lombaire, nous faisons couler deux centimètres cubes seulement de liquide céphalo-rachidien, mesurés grâce au second trait du tube. Nous agitons alors violemment pour bien mélanger les deux liquides et afin de disloquer les flocons cellulaires préexistants. Grâce à cet artifice qui supprime toute coagulation, les résultats approchent bien plus de la vérité que si l'on recueillait le liquide sans anticoagulant, mais il faut naturellement doubler les chiffres obtenus à la cellule de Nageotte, puisqu'il y a eu dilution de moitié.

Deuxième tube.

Ce deuxième tube doit être examiné le plus vite possible après la ponction. Mais avant de centrifuger le liquide, il faut soigneusement étudier son aspect. On sait que, normalement, sa limpidité doit être absolue et sa coloration nulle; il doit ressembler à de l'eau distillée. Pour juger de la limpidité, il faut éclairer fortement le tube, au soleil de préférence, et l'agiter légèrement. La présence de petits flocons en suspension indique immédiatement le caractère anormal du liquide. Quant à la coloration, elle se jugera après examen fait dans l'axe du tube, sur une épaisseur de 10 centimètres, sans quoi de légères xanthochromies risquent de passer inaperçues.

Ceci fait, on passe à la recherche du bacille de Koch, ce qui exige une certaine rapidité, car la coagulation n'est pas pour simplifier les choses.

En effet, ce que nous avons dit précédemment des cellules, existe également pour les microbes, mais heureusement à un moindre degré. L'effet de captation du coagulum est moindre pour les bactéries qui sont plus petites et non productives de ferment plasmatique, comme le sont les polynucléaires, en sorte que beaucoup de bacilles de Koch sont laissés en liberté, surtout si on n'attend pas trop longtemps. On peut donc, *même après coagulation*, trouver des bacilles de Koch dans le liquide ambiant, et il est généralement inutile, pour leur recherche, de dissoudre le caillot, comme le fait la méthode inoscopique pour les liquides séro-fibrineux de la plèvre, du péritoine, des articulations, etc..., tous très riches en fibrine.

Nous nous contentons de la technique suivante qui semble la meilleure, puisque, neuf fois sur dix, par ce moyen, nous trouvons les bacilles de Koch là où d'autres laboratoires les jugent absents dans la même proportion.

On transvase, dans un petit flacon bouché à l'émeri et d'une propreté irréprochable, le liquide à inventorier. On l'y agite fortement; après quoi on procède à une double centrifugation. La première, rapide, est destinée à enlever les flocons en suspension, et la majeure partie des leucocytes. La deuxième, qui doit être prolongée, est effectuée avec le liquide déjà clarifié, surnageant le premier culot. C'est sur ce deuxième culot que doit porter l'examen.

Il est de la plus grande importance de ne faire, après cette seconde centrifugation, l'étalage du culot que sur une surface aussi limitée que possible (quelques millimètres carrés tout au plus) en utilisant un tube capillaire. Il sera suivi d'une fixation à la flamme, et d'un lavage rapide de la lame, non pas sous un jet d'eau, mais très doucement, dans un tube de Borrel, afin de ne pas décoller les bacilles, au moyen d'eau bidistillée, destinée à supprimer les cristaux gênants de NaCl.

Cette préparation effectuée, on passe au Ziehl, suivi d'une décoloration à l'acide nitrique et à l'alcool absolu (ce dernier indispensable), puis au bleu. Alors commence la longue, patiente, souvent fastidieuse recherche du bacille. Il arrive parfois que cette recherche soit couronnée de succès en quelques minutes. Il ne faut pas s'en réjouir pour le malade, car l'abondance des bacilles de Koch est généralement de mauvais augure; mais, ordinairement, une ou deux heures sont nécessaires avant de rencontrer un seul bacille.

La rareté seule de ces bacilles est déjà une garantie d'authenticité, et si le bacille trouvé est à la fois fin, petit ($1/4$ de μ sur 1μ) et granuleux, la nature du germe est presque certaine. Les souillures sont, en effet, généralement abondantes et constituées par des germes gros, homogènes, et surtout fort nombreux (1).

Cette recherche des microbes fuchsinophiles ne doit pas faire oublier les bactéries teintées de bleu.

On peut, en effet, rencontrer dans la préparation non seulement des bacilles ayant la morphologie des bacilles de Koch (2), mais aussi des cocci et des cocco-bacilles cyanophiles.

S'ils sont abondants et cocciformes, on ne pourra légitimement en tenir compte, car il s'agit probablement de souillures venant de la peau du malade; mais de petits diplocoques réniformes, rares et intracellulaires, décolorés, après Gram, devront faire songer au méningocoque; des formes courtes et homogènes, au bacille d'Eberth ou au Friedländer, et inciter à poursuivre la recherche dans un tout autre sens que la méningite tuberculeuse. On voit donc que, sur cette même

(1) Il nous est arrivé de rencontrer des bacilles cyanophiles ayant exactement la morphologie et la rareté des bacilles fuchsinophiles. Il est bien probable qu'il s'agissait là de bacilles tuberculeux authentiques, puisque ce type de bacilles peut être rencontré dans les cultures avancées; malgré tout, nous n'avons jamais voulu en tenir compte pour établir un diagnostic, et nous sommes limitée aux formes bacillaires fuchsinophiles.

(2) En cas d'insuccès de la recherche, on peut revenir au premier culot riche en fibrine et l'homogénéiser avec de la soude à 0,5 %; après quoi, on l'examine comme s'il s'agissait de crachats.

lame colorée au Ziehl, s'étalent une foule de renseignements préliminaires dont quelques-uns sont d'ordre capital.

Cette même lame colorée permet d'établir le pourcentage cellulaire, qui, s'il ne permet pas d'établir un diagnostic, présente cependant une certaine utilité et fournit au moins des présomptions.

On se servira au besoin, si les cellules sont trop tassées, d'un oculaire quadrillé. Rappelons pourtant que les proportions trouvées, quelle que soit la rigueur de la technique, ne sauraient être considérées comme absolues, car on ne peut éviter l'agglutination partielle des polynucléaires précédant la ponction, agglutination qui constitue les flocons visibles avec un fort éclairage, dont nous avons parlé plus haut.

Bien entendu, dans cette numération, il ne sera tenu aucun compte des grandes cellules endothéliales qui peuvent, dans certaines méningites, encombrer la préparation, ni des mononucléaires, à type de plasmazellen, d'origine fixe ou mobile, dont la signification échappe encore. Le lymphocyte avec sa bordure insignifiante de protoplasma, et le polynucléaire bi ou trilobé seront seuls considérés. Retenons que la présence d'un seul polynucléaire, si le liquide n'est pas hématique, doit faire considérer le prélèvement comme pathologique. *A l'état normal, le liquide céphalo-rachidien n'en renferme aucun.*

Troisième tube.

Nous ne parlerons ici que de l'inoculation au cobaye qui n'est pas effectuée selon le même procédé par les divers opérateurs. Quant aux autres recherches, leur technique est parfaitement indiquée partout.

Il est évident que, du *point de vue scientifique pur*, une bacilloscopie positive ne dispense pas du cobaye, bien que les résultats de cette épreuve soient aujourd'hui tenus pour très aléatoires (nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ce complément de recherches). Il nous faudra donc, si possible, utiliser ce troisième tube renfermant les dix centimètres cubes exigés.

Ce liquide sera centrifugé vigoureusement, pendant au moins vingt minutes, à 3.000 tours; après ce temps, deux centimètres cubes du fond seront inoculés en ayant soin de comprendre, dans l'inoculation, cellules et surtout caillot fibrineux, au besoin morcelé par cisaillement pour qu'il puisse franchir la lumière des aiguilles. L'inoculation sera pratiquée de préférence sur deux animaux, qui recevront le produit suspect,

non pas dans le péritoine, mais dans l'aîne, ce qui permet, après une quinzaine de jours, de retirer aseptiquement le ganglion sous-cutané voisin du point d'inoculation et d'en faire des frottis sans sacrifier l'animal. On a ainsi parfois un résultat rapide.

A cette technique, nous avons quelquefois ajouté la méthode intra-ganglionnaire cervicale de Ninni, susceptible de donner des résultats encore plus rapides. Mais il s'agit là d'une méthode nouvelle à laquelle il manque la consécration du temps. De toute manière, les réponses du cobaye sont trop lentes pour être d'une grande utilité pratique et il est aujourd'hui démontré qu'elles ne valent pas la bacilloscopie. Nous ne faisons donc pas toujours cette inoculation.

On pourra réunir le liquide clair, non utilisé, surnageant le culot de centrifugation des deuxième et troisième tubes, pour faire les divers examens chimiques et sérologiques d'usage. Au besoin, on pourra également se servir du quatrième tube dont nous avons à parler.

Quatrième tube.

Ce tube destiné à étudier la coagulation doit séjourner, à la température du laboratoire, pendant vingt-quatre heures avant d'être examiné. En cas de méningite tuberculeuse, si le tube n'a pas été remué, on voit flotter dans les parties supérieures une petite loque blanchâtre, sorte de toile d'araignée infiniment délicate, d'importance variable, adhérente aux parois, qui une fois décollée peut former un dépôt floconneux au fond du tube.

L'intérêt de cette coagulation est le suivant :

Dans le liquide céphalo-rachidien, coagulation signifie à la fois présence de polynucléaires et irritation méningée. Quand l'irritation atteint un degré élevé, l'afflux des polynucléaires est suivi de leur nécrose, et du pus se forme qui dissout la fibrine en formation. Le liquide cesse d'être coagulable. C'est ce qui se produit pour la méningite cérébro-spinale à méningocoques et à pneumocoques. Jamais la tuberculose n'agit ainsi.

Inversement, si l'irritation est faible, chronique, la coagulation est à peine ébauchée; les rares cellules du liquide sont constituées par des lymphocytes, et souvent même il n'y a pas trace de coagulum. La syphilis, et aussi certaines méningites tuberculeuses arrivées à leur stade terminal, réalisent ces conditions.

Mais la méningite tuberculeuse habituelle, vue en pleine période d'état,

et à évolution franche, c'est-à-dire subaiguë, donne au contraire ce léger coagulum à peine visible, cette fine toile d'araignée insuffisante à gêner la recherche des bacilles, suffisante à fausser la numération des cellules, surtout des polynucléaires. Quand le processus est un peu avancé, que les polynucléaires ont disparu du liquide, on ne trouve plus que de petits flocons cellulaires qui *témoignent d'un début de coagulation « in vivo »*. Tels qu'ils sont, leur présence signifie encore processus irritatif et méningite. Il faut savoir que la syphilis les fournit rarement et que flocons après ponction, comme coagulation lente *in vitro*, sont le fait surtout de la tuberculose. Cette facile observation, trop négligée, est donc des plus précieuses.

CARACTÈRES DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN DANS LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE

On a partout décrit les caractères essentiels du liquide céphalo-rachidien au cours de la méningite tuberculeuse, de sorte que les praticiens, qui n'ont pas spécialement étudié la question, ont un peu trop de tendance à croire qu'il existe une formule fixe, grâce à laquelle le diagnostic est facilement assuré. Parle-t-on de liquide clair, hypertendu, contenant des lymphocytes, avec augmentation de l'albumine et diminution des chlorures, et le problème est résolu... Et, pourtant, que de réserves impose la vérité clinique ! N'avons-nous pas, en ces dernières années, assisté à l'éclosion de méningites tuberculeuses authentiques, avec les syndromes humoraux les plus disparates. Si l'on regroupait ces renseignements partiels, on serait vite édifié sur la variété des formules du liquide céphalo-rachidien correspondant à la méningite tuberculeuse.

Sans vouloir faire ici la bibliographie complète de la question, nous croyons qu'il n'est pas inutile d'en esquisser une mise au point, à la lumière des acquisitions scientifiques nouvelles, et de *montrer la contingence de tous les examens à l'exception des examens bactériologiques*, seuls éléments de certitude.

LA TENSION du liquide céphalo-rachidien est, au cours de la méningite tuberculeuse, très souvent augmentée, mais pas forcément. On vérifiera cette hypertension non par le mode d'écoulement, qui peut tromper grossièrement, mais par une mesure sérieuse, lente, au manomètre de Claude. Il faut savoir que cette mesure elle-même exige certaines pré-

cautions. Un effort du malade qui lutte avec ses infirmiers suffit à augmenter cette pression. On ne saurait trop insister sur l'importance d'une technique rigoureuse dans cette mesure (position horizontale, absence de déperdition de toute trace de liquide, etc.).

Ces précautions prises, on s'apercevra avec étonnement que la plus grande variété existe dans les chiffres du manomètre, non seulement d'un sujet à l'autre, mais chez le même sujet.

On a voulu faire de l'hypertension qui, nous devons le reconnaître, est sinon constante, du moins très fréquente, un facteur de gravité de la maladie. Or, les cas avec hypotension ne sont pas rares. Parfois on obtient, même sans blocage de la cavité, même sans oblitération de l'aiguille, un écoulement difficile et baveux. Nous verrons plus loin, en étudiant le pronostic, que ce sont ces formes hypotensives, dépressives, qui sont les plus rebelles à la thérapeutique.

ASPECT. — Le liquide céphalo-rachidien de la méningite tuberculeuse est, le plus souvent, absolument limpide, clair comme de l'eau de roche. C'est déjà, au lit du malade, un premier renseignement de valeur et qui permet d'écarter immédiatement le diagnostic des méningites aiguës purulentes.

On notera tout de suite la présence de petits flocons en suspension, dont nous avons montré la genèse et la valeur diagnostique. Ils sont, nous le répétons, le mode mineur de la coagulation qu'ils annoncent, et dont ils ont toute l'importance.

Cytologie.

Le mot de cyto-diagnostic a fait croire aux médecins qu'on pouvait préciser la nature bacillaire d'une méningite sur le seul vu des cellules trouvées dans le liquide céphalo-rachidien. C'est là une erreur absolue. Il n'existe pas de formule spéciale à la pie-mérite bacillaire, ainsi que nous allons le voir en étudiant les variabilités de nombre et de nature des éléments rencontrés.

A) NOMBRE. — Il est dit partout que la leucocytose est moyenne dans le liquide céphalo-rachidien de la méningite tuberculeuse. Et, en effet, ce sont les chiffres de 100 à 150 éléments qui reviennent le plus fréquemment dans les analyses. Rappelons toutefois que le calcul à la cellule de Nageotte ayant à peu près toujours été fait sur des liquides qui n'ont pas été rendus incoagulables, et par conséquent dans lesquels

beaucoup d'éléments ont été captés par des agglomérats, ce calcul indique un chiffre minimum.

Mais, à côté de ce résultat le plus habituel de 100 à 150 éléments, il faut noter que la plus grande variabilité de nombre caractérise la pie-mérite. Dans nos propres examens, nous relevons comme chiffres extrêmes ceux de 6, très voisin de la normale, et de 800 éléments. Sans faire la bibliographie de la question, rappelons que de Massary et Léchelle ont publié une observation sans réaction cellulaire où, pourtant, le bacille de Koch fut trouvé facilement.

Inversement, citons les cas où le liquide est tellement riche en cellules qu'il prend un aspect puriforme. Telles les observations citées par Riser et Mériel, dans lesquelles les éléments cellulaires, sans hématies, s'élevaient à plus de 3000.

Il nous paraît inutile de multiplier les exemples, qui sont fort nombreux, d'anomalies des réactions du liquide céphalo-rachidien ; mais l'on conçoit combien il serait imprudent d'affirmer le bacille de Koch quand divers virus neurotropes, le tréponème et de multiples germes, peuvent fournir les mêmes réactions. Une grosse hypercytose, pas plus qu'une absence totale de réaction cellulaire, ne peuvent infirmer d'une manière absolue le diagnostic de méningite tuberculeuse. C'est dire qu'il s'agit là d'un renseignement d'arrière-plan, et que la vulgaire approximation n'est pas de mise dans une maladie qui comporte le pronostic irrévocable que l'on sait.

L'intérêt de la numération cellulaire ne réside donc pas dans le diagnostic. Il est ailleurs. La numération cellulaire prend une valeur décisive chez les sujets en voie de guérison, dont on a vu graduellement baisser la courbe leucocytaire, et qui ne présentent plus cliniquement aucun signe méningé évolutif. Tout liquide qui n'est pas rigoureusement normal, c'est-à-dire qui renferme plus de 2 à 3 éléments par millimètre cube, doit être considéré comme émanant d'une séreuse en irritation chronique, latente. Au décours d'une méningite tuberculeuse, la formule leucocytaire a donc une valeur pronostique considérable, mais dans ce cas seulement, car nous ne croyons pas qu'une grosse hypercytose, au cours de la maladie, soit forcément un indice de gravité, comme semblent en témoigner de nombreuses observations. En cela, la méningite tuberculeuse se rapprocherait des méningites lymphocytaires bénignes qui provoquent, on le sait, des réactions cellulaires considérables.

Inversement, un chiffre initial bas n'est pas davantage un indice de bénignité.

Résumons-nous : la numération cellulaire ne peut ni orienter un diagnostic, ni donner la mesure de sa gravité. Par contre, *elle constitue un test capital de guérison*. Nous reviendrons longuement sur cette question plus loin.

B) POURCENTAGE CELLULAIRE ET CYTO-DIAGNOSTIC. — Ne revenons pas sur une question aujourd'hui jugée, et disons que le cyto-diagnostic n'est qu'une cyto-présomption, une cyto-approximation. Nous n'en donnerons ici qu'une preuve, ce sont les variations de la formule chez le même malade, au cours d'une même affection.

Il n'en demeure pas moins que l'étude cytologique soulève une série de questions de pathologie générale du plus haut intérêt.

Quels sont les faits ?

Disons tout de suite que le terme de « lymphocytose pure », dont on a tant parlé au cours de la méningite tuberculeuse, est tout à fait une rareté. Un examen attentif révèle presque toujours la présence de quelques polynucléaires, ce qui d'ailleurs marche de pair avec le phénomène à peu près constant de coagulation du liquide céphalo-rachidien, qui ne se produirait pas sans l'intervention de ces cellules. Au risque de nous répéter, nous dirons d'autre part qu'il suffirait de dissocier les flocons fibrineux, ou d'empêcher la coagulation, pour augmenter, dans de notables proportions, ce chiffre de polynucléaires. La plupart des examens parlant de lymphocytose pure sont donc suspects.

Notre statistique personnelle portant sur une centaine de cas, où le pourcentage cellulaire a été spécialement étudié, nous a permis d'établir le tableau suivant :

POURCENTAGE DES POLYNUCLÉAIRES
RELEVÉS DANS UNE CENTAINE D'OBSERVATIONS

De 0 à 10 poly (pour 100 cellules).....	24 cas
De 10 à 20 — — —	28 —
De 20 à 30 — — —	15 —
De 30 à 50 — — —	21 —
Plus de 50 — — —	12 —

Ainsi donc, dans la moitié des cas, on observe de 3 à 20 % de polynucléaires. La polynucléose prédominant à plus de 50 % se rencontre encore dans 12 % de nos cas. C'est dire qu'elle ne constitue pas une rareté. L'âge du sujet n'exerce aucune influence. D'ailleurs, une incursion dans la littérature médicale confirme ces données, et les cas à polynucléaires sont extrêmement nombreux.

La polynucléose peut d'ailleurs s'observer avec la plus grande irrégularité au cours de ponctions lombaires en séries. Tantôt, on la constate à la première ponction et elle diminue aux suivantes ; c'est le cas le plus fréquent. Tantôt, elle augmente du commencement à la fin de la maladie. Parfois, elle subit des oscillations considérables au cours d'examens successifs.

Maints auteurs ont cherché à expliquer la pathogénie de cette polynucléose. Pour Guinon et Tixier, elle serait causée par des associations microbiennes. Mais cette hypothèse ne tient pas devant les faits, car la découverte de germes secondaires superposés au bacille de Koch est une rareté.

Concetti incrimine l'abondance des bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien, mais nombre d'observations témoignent de l'absence de parallélisme entre les cellules et les microbes. On peut trouver beaucoup de bacilles associés à une formule lymphocytaire. Telle l'observation de Péhu et Bonafé ou celle plus ancienne de Ramond.

Inversement, des liquides à grosse prédominance de polynucléaires peuvent contenir de très rares bacilles, ou même n'en pas révéler du tout à l'examen direct. Il n'y a donc pas de solidarité à établir entre bacilles et cellules.

Lewkowicz rend la caséification responsable de l'abondance des polynucléaires. Mais l'étude de nombreux protocoles d'autopsie ne révélant aucun foyer caséeux, alors que le liquide céphalo-rachidien avait été très riche en polynucléaires, offre une réponse facile à ceux qui voudraient généraliser cette explication, vraie pour un certain nombre de cas.

Quant à incriminer les toxines diffusibles ou adhérentes du bacille de Koch, comme l'ont fait certains auteurs (tels Villaret et Tixier), nous n'oserions le faire tant qu'on ne peut offrir comme démonstration que des expériences faites avec des poisons tout à fait artificiels du bacille de Koch (poisons fixes d'Auclair ou tuberculines), qui n'ont rien de commun avec les vrais poisons sécrétés par les bacilles dans l'organisme. Les réactions suscitées par ces poisons artificiels n'ayant rien de spécifique, il est difficile de les utiliser pour cette démonstration. De plus, il semble que l'hypothèse d'ordre expérimental, qui attribue à ces poisons une action initiale phlogogène aiguë rapidement éteinte, est en contradiction avec certains faits cliniques, où l'on voit la polynucléose croître avec les progrès de la maladie.

Quelle est donc l'explication la plus vraisemblable ?

Nous estimons que la localisation méningée se comporte comme toutes les autres. Or, il semble qu'en matière de bacilliose, deux lois générales régissent l'affluence des polynucléaires :

- 1° L'acuité du processus et, par conséquent, la phase de la maladie ;
- 2° La tendance caséifiante du processus.

Le premier de ces facteurs joue aussi bien au début d'une méningite aiguë que d'une pleurésie séro-fibrineuse. Si le fait ne s'impose pas avec la même évidence dans les deux cas, c'est qu'au début si franc, si brusque, de la pleurésie séro-fibrineuse, s'oppose celui de la méningite qui peut demeurer latente pendant des mois, si bien que la prétendue lymphocytose observée au stade initial de la pie-mérite n'est vraisemblablement que la traduction d'un processus subaigu, qui a évolué à bas bruit, sans signes cliniques précis. Quand se pose l'indication de la ponction lombaire, l'imprégnation de l'organisme est faite depuis longtemps, et la phase de polynucléose est déjà passée.

On pourrait nous objecter que cette explication ne rend pas compte des cas où la polynucléose s'observe durant tout le cours de la maladie. Mais le fait est aisément explicable, si l'on songe qu'il existe des bacilles hyper-virulents, amenant la caséification en quelques jours. Les polynucléaires n'ont même pas le temps de laisser la place aux lymphocytes ; ils restent surabondants du fait de la caséification des foyers.

Ce phénomène est, en effet, un facteur indéniable de polynucléose, qu'il survienne au début ou au cours de l'affection. Nous entendons parler aussi bien de l'exsudat puriforme diffus, décrit par Archambault, au niveau de l'hexagone de Willis, que du tubercule solitaire. Ces deux types de lésions sont également susceptibles de se caséfier. On conçoit que cette intrication de causes puisse créer les plus grandes irrégularités dans l'apparition de la polynucléose.

En résumé, nous venons de voir l'immense variété quantitative et qualitative de la formule leucocytaire au cours des méningites tuberculeuses, ce qui démontre une fois de plus la contingence du cyto-diagnostic. Il est heureux à ce point de vue que l'appellation de « méningite lymphocytaire bénigne » ait été créée, qui vient opportunément rappeler aux médecins, de façon explicite, que le lymphocyte peut appartenir à nombre de microbes. Ce syndrome, qui recèle probablement de nombreuses infections, est le meilleur témoignage que nous ayons de l'unicité des réactions organiques en face des infections les plus disparates, telles la syphilis, l'encéphalite épidémique, la poliomyélite, la spirochétose ictéro-hémorra-

gique, les oreillons, l'herpès, le saturnisme, pour ne citer que les plus connues. On comprend pourquoi il n'est plus de savants qui oseraient affirmer une guérison de méningite tuberculeuse, appuyée uniquement sur la cytologie, et la *nécessité absolue de la bactériologie* pour lever les doutes.

Bactériologie.

Les résultats bactériologiques sont deux ordres, qui exigent une étude séparée :

- 1° La bacilloscopie ;
- 2° L'inoculation au cobaye.

Bacilloscopie. La présence d'un seul bacille de Koch apporte la preuve indiscutable de la nature tuberculeuse d'une méningite. On conçoit donc l'importance de cette recherche, et les raisons de notre insistance sur la technique optima, destinée à conduire cet examen qui, bien fait, avec la patience voulue, doit mener au succès neuf fois sur dix. Les causes d'erreur sont, à notre avis, bien minimes si l'on ne perd pas de vue les caractéristiques rappelées plus haut. Quand les bacilles sont rares, isolés, fins, petits, granuleux, alcool et acido-résistants, tantôt intra, tantôt extra-cellulaires, on ne peut guère se tromper. Néanmoins, le groupement en amas peut se rencontrer, surtout quand il existe des lésions caséiformes localisées.

Ajoutons qu'un seul examen, s'il est négatif, ne suffit pas à infirmer un diagnostic de tuberculose, car la présence des bacilles dans le liquide céphalo-rachidien peut être inconstante.

Tantôt, le bacille de Koch est constaté dès la première ponction, levant tous les doutes, et est régulièrement trouvé aux examens ultérieurs. Tantôt, il existe par intermittences. Nous n'envisagerons pas ici les cas, sans commentaires, où le hasard de la recherche aura été heureux ou malheureux. Nous voulons parler des faits où cette intermittence des bacilles de Koch a été prouvée de façon indiscutable, avec parallélisme rigoureux entre les examens microscopiques et l'inoculation au cobaye, comme dans l'observation publiée par André Jousset, Ivan Bertrand et J. Veslot, tout récemment.

Il existe enfin des cas où, malgré la minutie des examens, le bacille de Koch reste introuvable dans le liquide céphalo-rachidien, alors que la

nature bacillaire est prouvée soit par une inoculation positive, soit par les constatations nécropsiques.

S'il est vrai que la rareté des bacilles de Koch soit une garantie d'authenticité, il ne faudrait pas se hâter de conclure que des bacilles de Koch abondants soient, au contraire, des pseudo-bacilles. Nous avons vu plusieurs cas de méningite à évolution extrêmement rapide, où les bacilles de Koch étaient si nombreux qu'ils apparaissaient à tous les champs de microscope. Or, la mort des malades, les lésions trouvées à l'autopsie constituaient une preuve suffisante de l'authenticité de ces bacilles de Koch, pour qu'il fût inutile de demander le test supplémentaire de l'inoculation, dont nous allons maintenant parler.

Inoculation au cobaye. — Il est de règle, dans toute investigation un peu épineuse concernant la tuberculose, de compléter la recherche par une inoculation au cobaye. Cette manœuvre est devenue un rite. Or, de récents travaux viennent de prouver que non seulement la lenteur des résultats diminuait beaucoup leur rendement utile, mais que, même du point de vue scientifique pur, ces résultats étaient des plus discutables. « Le temps n'est plus, disait en 1931 le professeur Delbet à l'Académie de Médecine, où la tuberculisation du cobaye était considérée comme nécessaire pour établir la nature tuberculeuse d'un bacille acido-résistant (1). » Si bien que la bacilloscopie paraît avoir aujourd'hui le pas sur l'inoculation. Depuis quelque temps, la science a évolué et le statut scientifique du bacille tuberculeux a subi un remaniement complet.

Voyons néanmoins ce que peut donner cette épreuve, dont nous avons précisé précédemment la technique.

Du point de vue des résultats, comparés avec ceux de la bacilloscopie, on peut envisager trois hypothèses :

- Bacilloscopie négative et inoculation positive ;
- Bacilloscopie positive et inoculation positive ;
- Bacilloscopie positive et inoculation négative.

Le premier cas, où la bacilloscopie a été négative, tandis que le cobaye a présenté des lésions manifestes, bien qu'il soit assez fréquent, surtout dans les laboratoires où l'on n'a pas la patience voulue exigée par l'investigation microscopique, ne mérite aucun commentaire. Evidemment, le

(1) *Acad. de Méd.*, 30 juin 1931.

liquide était bacillifère, et la recherche optique négative ne peut être attribuée qu'à un hasard malheureux ou à une technique défectueuse.

Le deuxième cas, où la bacilloscopie et l'inoculation sont toutes deux positives, ne peut naturellement faire l'objet d'une discussion. Mais l'inoculation fournit un renseignement que peuvent seules donner les méthodes biologiques, en indiquant le degré de virulence des bacilles, ce qui du point de vue doctrinal n'est pas à dédaigner.

Passons maintenant au troisième cas, le plus intéressant, qui envisage le désaccord troublant de la recherche au microscope, couronnée de succès, alors que le cobaye se refuse à devenir tuberculeux.

L'AVIRULENCE DU BACILLE DE KOCH

L'infinie variété de virulence des bacilles de Koch, contenus dans un liquide céphalo-rachidien, se mesure au degré lésionnel, extrêmement variable, ainsi qu'à la durée de la survie présentée par l'animal, le cobaye en l'espèce. Parfois, l'animal meurt en quelques semaines, avec une tuberculose type Villemin, généralisée, comprenant une atteinte des poumons, ordinairement indemnes dans les tuberculoses de virulence moyenne, et qui constitue la lésion type des infections ultra-sévères. Le poumon est, en effet, le dernier touché de tous les viscères ; il est l'ultimum moriens dans la tuberculose expérimentale du cobaye inoculé par la voie sous-cutanée. Dans d'autres cas, l'animal survit de longs mois et meurt avec des lésions minimales et très localisées au point d'injection et à ses départements lymphatiques voisins. Il peut même arriver que, las d'attendre, on sacrifie le cobaye, et qu'on ne trouve alors qu'une hypertrophie ganglionnaire, localisée au point d'inoculation et au médiastin à centre à peine caséifié, du type décrit en 1903 par A. Jousset sous le nom de « Scrofule expérimentale du cobaye », et que de récents travaux ont remis à l'ordre du jour (Paisseau, Calmette, etc.).

Mais les acquisitions scientifiques nouvelles nous obligent à franchir une étape de plus, et voici qu'un résultat en apparence négatif ne doit plus être aujourd'hui tenu pour nul. Nous faisons ainsi allusion à ces tuberculoses atypiques du cobaye, si différentes de la tuberculose Villemin, et notamment aux hypertrophies ganglionnaires curables qui, réinoculées en série sur d'autres animaux, pourraient amener une légère caséification.

On sait, en effet, que les passages successifs sur cobaye, en exaltant la

virulence des germes, pourraient authentifier des bacilles dont la nature était imprécise. Au bout d'un nombre variable de réinoculations, on verrait des formes granulaires cyanophiles, muées par la suite en formes bacillaires fuchsinophiles. Mais tout ceci est encore à l'étude et nous n'en parlons que pour montrer les multiples aspects du problème.

Nous pourrions aussi parler de ces tuberculoses larvées, méconnaissables, signalées chez le cobaye par A. Jousset (1), où les lésions sont invisibles ou même inexistantes, l'animal mourant d'une septicémie discrète avec amaigrissement considérable. On voit, en somme, la complexité d'un problème qui paraissait jadis des plus simples. Nous n'en signalons les difficultés que pour montrer qu'on n'est plus autorisé à parler aujourd'hui d'inoculation négative que si l'on a procédé à de longues et minutieuses recherches, ce qui semble donner à la bactérioscopie une supériorité qu'on lui déniait autrefois.

Cette variabilité infinie de la virulence des bacilles de Koch suggère plusieurs conclusions :

1° Le bacille de Koch ne diffère en rien des autres microbes. Tous les échelons de virulence sont possibles avec lui et son « splendide isolement » n'est qu'une légende.

2° Les différences de virulence des bacilles de Koch permettent de comprendre l'incubation raccourcie de certaines formes de méningites et leur gravité « foudroyante ». Nous reviendrons sur ce sujet plus loin, quand nous traiterons des insuccès et des succès possibles du traitement par l'allergine.

3° La diminution insensible de la virulence donne à penser qu'au delà des germes qui ne sont déjà plus capables de produire chez l'animal qu'une tuberculose atypique, existent des bacilles dont l'avirulence, même pour l'animal hypersensible qu'est le cobaye, est complète. *Natura non facit saltus*, et nous croyons pouvoir démontrer que le bacille de Koch obéit, lui aussi, à cette loi générale qui régit tous les êtres vivants.

Le problème est d'ailleurs d'importance, et il n'est pas sans danger de l'aborder, puisqu'il remet en discussion une théorie péremptoirement jugée par les classiques... Autrement dit : tout bacille de Koch détermine-t-il chez le cobaye une lésion visible, si bien qu'une inoculation négative

(1) *J. de Phys. et de Path. gén.*, septembre 1904, pp. 903 et 904, et *Ac. des Sciences*, 18 mai 1908.

Pour notre part, dans notre statistique de résultats thérapeutiques, nous nous en sommes tenue aux critères d'autrefois, et avons appelé négatives les inoculations où le premier cobaye ne présentait aucune lésion macroscopique visible.

démontrerait la nature non tuberculeuse des bacilles révélés par la bacilloscopie, et de l'affection au cours de laquelle ils ont été trouvés ?

Ainsi posée, la question dépasse le cadre de la bactériologie et devient un problème de pathologie générale. Pour l'étudier dans toute son ampleur, et la résoudre, il faut l'examiner à la fois *in vivo* et *in vitro*, c'est-à-dire en clinique humaine et sur les bacilles de culture.

A) **En clinique humaine.** — L'observation qui a été la plus discutée et commentée est bien celle de Rist et Boudet. Il s'agissait d'un cas de méningite guérie chez un sujet de trente-cinq ans, ayant présenté un syndrome méningé net et cliniquement tuberculeux. Mais l'examen du liquide céphalo-rachidien montra une particularité rare : au cours de ponctions successives, tantôt le liquide était tellement riche en bacilles acido-résistants qu'on eût dit un fragment de culture, et cela sans réaction cellulaire ; tantôt, au contraire, il y avait une grosse lymphocytose avec absence de bacilles. L'inoculation fut négative, et le malade guérit. Ces faits entraînèrent les auteurs à considérer ces bacilles comme non tuberculeux. Widal leur fit, à ce sujet, observer que de par leur abondance, l'absence de réaction cellulaire, l'inoculation négative et la guérison du malade, il ne pouvait s'agir de bacilles de Koch authentiques.

Quelle est la valeur de ces objections ?

Les deux premiers arguments n'ont pas grande portée ; nous avons vu en effet, plus haut, que s'il est assez exceptionnel de rencontrer des bacilles en amas dans le liquide céphalo-rachidien, le fait se peut observer. Quant aux réactions cellulaires, souvent fantasques, elles peuvent être inexistantes dans les méningites tuberculeuses les plus authentiques.

L'argument principal formulé par Widal : la guérison du sujet, n'a, nous le savons aujourd'hui, aucune valeur, puisqu'il est prouvé depuis des années, par les 46 cas du travail de Cramer et Bickel, que la méningite tuberculeuse peut guérir. C'était en outre une pétition de principe inadmissible. Rist opposait d'ailleurs justement à Widal la riposte suivante : « S'il était démontré qu'il est des cas de méningites tuberculeuses qui guérissent, il n'y aurait théoriquement rien d'improbable à ce que, dans ces cas, l'agent pathogène fût exceptionnellement peu virulent pour le cobaye comme pour l'homme. Cette moindre virulence serait même l'explication la plus naturelle de la guérison. »

Mais ce que les cas guéris ne permettent pas de juger, les cas suivis d'autopsie peuvent le démontrer. Dans tous (on en a publié six), l'aviru-

lence des bacilles trouvés bactérioscopiquement existait et pourtant le malade mourait *avec des lésions tuberculeuses évidentes*.

Ainsi donc, il peut exister des bacilles qui ne peuvent chez le cobaye produire les lésions classiques. Ces bacilles ont pourtant amené la mort des malades avec des lésions indubitables, allant même à la caséification, critère indiscutable de la tuberculose et qu'aucune affection similaire ne peut provoquer.

Dira-t-on que ces bacilles acido-résistants étaient morts ? On sait bien, en effet, que les bacilles morts peuvent amener des désordres graves. Mais il faut pour cela des doses formidables, certainement inexistantes dans la cavité sous-arachnoïdienne des malades en question. C'est d'ailleurs reculer le problème, car ce qui peut amener la mort de l'homme doit d'abord amener celle de l'animal. La mort des bacilles de Koch ne saurait donc être envisagée. L'on sait d'ailleurs la prodigieuse vitalité de ce germe en un milieu favorable comme l'est le liquide céphalo-rachidien.

Dira-t-on, et l'objection a paru récemment au sujet des recherches de Lœwenstein, qu'il s'agissait là de « bacilles de sortie », c'est-à-dire de bacilles de Koch, vivants cette fois, mais avirulents et accessoires ; témoins et non acteurs du drame pathologique ? De tels bacilles sont aujourd'hui considérés comme émanant d'un foyer plus ou moins lointain, dont la mobilisation résulterait d'un choc organique quelconque. Mais où est le choc ? Mystère.

S'agirait-il donc de bacilles acido-résistants saprophytes, d'une autre race que le bacille tuberculeux ? Mais nous n'oublierons pas que ces bacilles ont été trouvés en plein tissu lésionnel et sans autre adjonction microbienne. La discussion tourne en outre au byzantisme, car si de véritables bacilles fuchsinophiles, virulents pour l'homme et avirulents pour le cobaye, ont exactement les mêmes propriétés que des bacilles acido-résistants saprophytiques, il devient inutile de chercher à différencier les vrais des faux ; la discrimination est irréalisable. Nous nous demandons d'ailleurs comment peut se réaliser un tel saprophytisme dans une cavité aussi close que l'est la cavité arachnoïdè, et comment il ne se produit pas tous les jours dans l'expectoration pulmonaire si mal protégée ? Pourquoi chercher tant d'invéraisemblances ?

Au total, nous n'avons entrepris cette discussion que pour être complète, car, dans la pratique, elle n'a aucune raison d'être. Toutes les vraisemblances sont en faveur de bacilles de Koch véritables, mais de virulence très atténuée. Le temps et pas mal d'observations ont fait

justice des affirmations de Besançon et Griffon, de Vidal, pour qui les bacilles de Koch du système nerveux sont toujours d'une virulence supérieure.

Nous résumerons ce chapitre en disant que l'avirulence pour le cobaye ne suffit pas pour affirmer la nature non tuberculeuse d'un bacille; que toutes les gammes de virulence peuvent s'observer pour cette espèce comme pour les autres.

B) **Dans les cultures.** — Les expériences de laboratoire peuvent seules apporter une démonstration rigoureuse de l'existence de bacilles de Koch authentiques absolument avirulents pour le cobaye. Il ne s'agit plus ici de probabilités, mais de faits irrécusables, puisque, partant de germes initialement très virulents, on parvient, en les plaçant dans des conditions de vie spéciale, à diminuer, voire à supprimer leur pouvoir pathogène, avec modification de la graine telle, que son hypovirulence soit transmissible aux cultures filles.

Les premiers faits de ce genre ont été publiés par Arloing et Courmont qui ont créé par agitation en bouillon le type dit « homogène ». Des bacilles à l'origine conglomérés, virulents et fuchsinophiles, devenaient, grâce à ce procédé, homogènes, avirulents et cyanophiles.

Le deuxième exemple est celui, plus célèbre encore, du B. C. G. On sait que Calmette a obtenu, après de très nombreux passages sur pomme de terre biliée, une race de bacilles de Koch, dont il a pu ainsi stabiliser l'atténuation de virulence. Le B. C. G. ne crée plus actuellement chez le cobaye que des lésions ganglionnaires minimales, d'ailleurs vaccinales, incapables de faire mourir l'animal. D'autre part, la collection de l'Institut Pasteur renferme une race bovine dite BB, utilisée par Borrel qui l'a trouvée à diverses reprises toxique et totalement avirulente (*Ann. Inst. Pasteur*, 1923, p. 1012).

Enfin, nous avons nous-même vu au laboratoire Jousset des cultures très virulentes au début, qui, par vieillissement, et grâce à des conditions spéciales de vie anaérobie dans des milieux appropriés, perdaient si complètement leur virulence que, là où un demi-milliardième de milligramme de culture suffisait à donner au cobaye une tuberculose généralisée, les souches atténuées injectées sous la peau du cobaye, à la dose d'un milligramme, ne déterminaient qu'un tout petit abcès insignifiant, guérissant avec facilité. La végétabilité de ces cultures était cependant entièrement conservée; elle était même splendide. De plus, les cultures filles issues de ces voiles florissants jouissaient de la même avirulence.

Nous ajouterons encore que la diminution de virulence des souches est un inconvénient constant et un véritable souci pour les laboratoires, qui luttent perpétuellement contre le vieillissement et l'atténuation naturelle des bacilles de Koch, par des passages sur l'animal.

Il est bien évident que la nature doit pouvoir faire spontanément *in vivo* ce que nous pouvons si facilement réaliser *in vitro*, et nous avons un témoignage de la diversité des virulences, lorsque nous cherchons à isoler, au moyen du cobaye, tel ou tel bacille de Koch des crachats.

Toutes ces considérations nous conduisent aux conclusions suivantes :

L'avirulence pour le cobaye ne suffit pas à classer un bacille parmi les non tuberculeux.

En cas de désaccord entre la bacilloscopie et l'inoculation du liquide céphalo-rachidien, c'est la bacilloscopie qui l'emporte.

Nous n'hésitons donc pas à faire rentrer dans le cadre des méningites tuberculeuses tous les cas, guéris ou non, où des bacilles ayant les caractères morphologiques et tinctoriaux classiques du bacille de Koch, ont été trouvés dans le liquide céphalo-rachidien, même si l'inoculation n'a pu contrôler leur nature tuberculeuse. Et ce sera sans doute le triomphe des recherches scientifiques en cours dans les laboratoires, de réduire définitivement au silence ceux qui, ainsi que le dit l'auteur italien De Luca, veulent quand même « ajouter maillon par maillon à la chaîne interminable du doute ».

EXAMENS ACCESSOIRES

Les divers examens chimiques pratiqués sur un liquide céphalo-rachidien nous semblent avoir une valeur diagnostique bien secondaire au cours d'une méningite présumée tuberculeuse. Ceci, contrairement à l'opinion de Mestrezat, pour lequel « les constituants du liquide céphalo-rachidien auraient, dans cette affection, une valeur tellement spéciale que le diagnostic chimique en serait particulièrement aisé ».

Nous avons constaté une diversité trop grande, aussi bien dans les résultats que nous avons observés nous-même au laboratoire Jousset, que dans ceux qui lui ont été soumis de toutes parts, pour oser donner une de ces affirmations catégoriques, dont il faut être bien parcimonieux en médecine.

Nous dirons simplement que les examens chimiques présentent un certain intérêt, surtout dans les cas douteux, car ils peuvent apporter leur appoint de présomptions ; mais nous ne croyons pas qu'il faille leur demander davantage. C'est relativement peu, par conséquent.

CHLORURES. — Le dosage en est facile, et sans grande cause d'erreur, surtout si le liquide est peu albumineux. Aussi voudrions-nous pouvoir souscrire aux conclusions de Mestrezat, pour lequel le taux des chlorures est pathognomonique dans la méningite tuberculeuse. Pour lui, les chiffres tombent de 7 gr. 30, chiffre normal, à 5 ou 6 grammes. La valeur de 6 gr. 10 serait exceptionnelle, à tel point que, nulle autre méningite (à part la méningite grippale) n'atteignant un taux aussi bas, on obtiendrait par un simple dosage « la signature indéniable de la nature tuberculeuse du processus méningé ».

Merklen attache lui aussi une telle importance à cet abaissement que, d'après un dosage indiquant une augmentation des chlorures, il abandonna chez deux malades le diagnostic de méningite tuberculeuse, pour celui d'encéphalite épidémique, confirmé d'ailleurs ultérieurement.

Nous n'oserions croire à une telle précision mathématique. D'une part, il suffit de relire maintes observations de méningites contrôlées pour voir que des chiffres supérieurs à 6 gr. 50, et dépassant même 7 grammes, sont loin d'être l'exception.

Dans notre statistique personnelle, sur 100 dosages, nous en trouvons plus du quart qui dépassent 7 grammes. Cela suffit pour qu'il soit impossible de parler de renseignements pathognomoniques. Mais il y a plus. Nous avons vu chez le même malade varier en quelques jours, dans des proportions notables, les chiffres trouvés au cours d'examens successifs. Nous avons vu, dans un cas relaté par A. Jousset, I. Bertrand et J. Veslot, à la Société médicale des Hôpitaux, le 27 mai 1932, la teneur en chlorures passer de 7 gr. 30 à 4 gr. 38 en quatre jours.

Nous estimons donc qu'une prudente réserve s'impose dans l'interprétation du dosage des chlorures. Si la diminution en est le plus souvent notée, elle n'est pas constante, et elle peut être variable selon le moment du prélèvement du liquide céphalo-rachidien. Il n'y a donc aucun fond à tirer de cet examen.

SUCRE. — Il est généralement abaissé aux environs de 0 gr. 20, mais ce serait une erreur de croire qu'il ne puisse jamais être augmenté.

Nous avons observé une glycorachie atteignant 0 gr. 60 dans plusieurs de nos cas (1).

C'est une proportion assurément peu significative, mais le fait a été également signalé par Minet et Porrez, pour 3 cas de méningite tuberculeuse, et les auteurs concluent que l'hyperglycorachie n'est pas l'apanage de l'encéphalite épidémique seule, mais de bien d'autres états.

ALBUMINE. — Elle est généralement augmentée dans la méningite tuberculeuse, mais les chiffres trouvés n'ont, bien entendu, de valeur que s'ils ont été mesurés sur un liquide céphalo-rachidien exempt de toute suffusion hémorragique due à la ponction lombaire, et bien centrifugé pour se débarrasser des cellules.

Nos chiffres extrêmes sont 0 gr. 47 et 7 gr. 10. Un tel écart prouve bien la contingence de cette recherche.

Il n'existe aucun rapport entre le nombre des cellules et le taux d'albumine. On peut, en effet, observer la dissociation albumino-cytologique dans les deux sens. C'est ainsi qu'aux sixième et septième ponctions lombaires, signalées par A. Jousset dans un des cas publiés à la Société médicale des Hôpitaux (2), un chiffre normal d'albumine coïncidait avec une leucocytose de 24 et 33 leucocytes. Inversement, Rénon et Tixier ont présenté une observation de malade dont le liquide céphalo-rachidien contenait deux grammes d'albumine sans aucune réaction cellulaire. On pourrait facilement multiplier les exemples. Tout se voit par conséquent.

RÉACTIONS DIVERSES. — Nous serons à dessein très brève au sujet des diverses réactions, qui utilisent les propriétés floculantes du liquide céphalo-rachidien. Parmi elles, deux seulement nous semblent à retenir : le benjoin colloïdal et le Vernes à la résorcine. Cette dernière méthode, notamment, a été l'objet de récents travaux qui en soulignent l'intérêt.

Sans doute, en l'absence de constat bactériologique, toutes ces recherches secondaires sont précieuses pour le praticien. Mais nous n'oserions jamais faire état d'une observation de méningite guérie, dont le diagnostic n'aurait d'autre preuve que ces réactions diverses. Et nous continuons à n'admettre comme certains que les seuls cas où la bacilloscopie a été positive.

(1) D'ailleurs, où commence exactement l'hyperglycorachie ? Nous avons entendu le professeur Baudouin, maître en la matière, affirmer que, physiologiquement, la glycorachie pouvait atteindre 0 gr. 90.

(2) *Soc. méd. des Hôp.*, 24 juin 1932, p. 1113.

En résumé, nous concluons que :

L'examen du liquide céphalo-rachidien n'a de valeur que s'il est pratiqué suivant une technique rigoureuse et avec une longue patience.

Le seul examen capital, décisif, est la recherche du bacille de Koch. La cytologie n'a qu'une valeur accessoire, sauf du point de vue pronostic.

L'inoculation au cobaye est un test moins probant que la bacilloscopie, puisque des bacilles authentiques de culture peuvent ne pas être pathogènes pour le cobaye.

TROISIÈME PARTIE

DE LA GRAVITÉ DES MÉNINGITES TUBERCULEUSES. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SOMMAIRE. — *On ne peut expliquer la gravité de la méningite tuberculeuse par la fragilité humorale du malade, conséquence du caractère primitif ou secondaire de l'infection bacillaire.*

Le traumatisme de l'hypertension crânienne joue un rôle secondaire.

La toxi-infection est prépondérante, mais elle ne résulte nullement de la lyse bacillaire par le tissu nerveux.

Ses preuves expérimentales et anatomiques (méthodes d'Hortega, Nissl, Bielschowsky).

Les causes du caractère fatal de la méningite tuberculeuse ont naturellement exercé la sagacité des chercheurs. Pourquoi la tuberculose qui guérit, en certains cas si facilement (elle est la plus curable des maladies, disait Grancher), ne pardonne-t-elle pour ainsi dire jamais quand elle s'est attaquée à la méninge ? Et pourtant, elle n'y crée que des lésions insignifiantes, nullement comparables aux lésions pulmonaires des phtisiques. Le problème est assurément troublant et bien des explications ont été tentées ; mais aucune d'elles n'apporte d'arguments irréfutables.

La méningite tuberculeuse est incurable, a-t-on dit, parce qu'elle n'est jamais anatomiquement primitive ; elle est, au contraire, toujours secondaire à un autre foyer tuberculeux.

Que cet argument ait de la valeur dans les cas de méningite terminale chez un tuberculeux plus ou moins cachectisé par une autre lésion, nul n'en disconvient. Mais il s'affaiblit singulièrement quand il s'agit de méningites épisodiques chez un tuberculeux qui se défend bien contre ses bacilles, ce qui représente la majorité des méningites, et *a fortiori*, bien plus encore chez un sujet d'apparence floride, pris brusquement sans signe précurseur aucun. Il semble impossible d'admettre qu'une imprégnation assez sévère pour ruiner la résistance générale ait pu cliniquement passer inaperçue.

D'ailleurs, cette explication cadre mal avec ce que nous savons des lois de l'immunité en général. Quand l'organisme peut lutter contre un agent pathogène, quel qu'il soit, il s'immunise au moins dans une certaine mesure contre lui ; et si la tuberculose, non maladie, mais affection locale avant tout, n'immunise jamais complètement, elle confère néanmoins un certain degré de résistance. Nul ne conteste que l'enfant ou, ce qui revient au même, les races neuves devant le mal, soient plus réceptifs que l'adulte à l'infection bacillaire. Par conséquent, le caractère secondaire de la méningite n'explique nullement la vulnérabilité de l'organisme. Elle ne pourrait que le rendre plus résistant.

Partant de cette notion que les organismes vierges sont plus fragiles, on a également soutenu la doctrine inverse. Si la méningite tuberculeuse est toujours mortelle, c'est qu'elle est essentiellement une maladie de jeunes, qui ne sont pas encore prémunisés par le bacille de Koch.

Ainsi donc, là où les uns accusent l'essaimage secondaire, les autres incriminent l'atteinte d'un organisme neuf.

Que retenir de ces hypothèses contradictoires, sinon qu'elles sont l'une et l'autre insuffisantes ? Nous verrons plus loin, quand nous parlerons du pronostic et du traitement de la méningite tuberculeuse, qu'il n'est pas plus défavorable chez l'enfant un peu grand que chez l'adulte, pas plus chez un tuberculeux pulmonaire résistant que chez un sujet en apparence sain, si bien que nous estimons la gravité de l'atteinte méningée due à une cause tout autre.

D'autres auteurs ont cru la trouver, non plus dans un phénomène de sensibilité humorale, mais dans un traumatisme réalisé par l'hypertension du liquide céphalo-rachidien qui, en comprimant l'encéphale, y déterminerait des désordres mortels.

Il est infiniment vraisemblable, en effet, qu'une compression exercée sur un organe aussi délicat que le cerveau, y détermine des troubles plus ou moins accusés ; mais il est évident qu'elle n'est pas par elle-même

mortelle, puisque nombre de maladies déterminent une hypertension autant ou plus marquée même que la méningite tuberculeuse, et n'en restent pas moins guérissables. Citons les cardio-rénaux, dont l'hypertension artérielle s'étend souvent au liquide céphalo-rachidien, sujets qu'on améliore par des ponctions lombaires et qui ne ressentent de cette hypertension que des effets pathologiques transitoires, non mortels. Citons également les méningites lymphocytaires bénignes, l'encéphalite épidémique, la poliomyélite, les tumeurs cérébrales et bien d'autres états. D'ailleurs, si la gravité de la pie-mérite bacillaire était liée à ce facteur hypertension, il suffirait de décompresser les centres par des ponctions multiples, ou même par un drainage continu, pour permettre la guérison. Or, de multiples essais ont été tentés dans cette voie, mais en vain, il faut bien le reconnaître, à part de rarissimes exceptions. On observe, il est vrai, souvent une amélioration relative de la céphalée après soustraction d'une certaine quantité de liquide céphalo-rachidien, mais cette amélioration semble d'ordre simplement fonctionnel et non pas organique. Elle répond probablement à des modifications circulatoires. Quoi qu'il en soit, la détente ne dure pas. Nous dirons, d'autre part, que nombre de méningites tuberculeuses ne s'accompagnent pas d'hypertension. Il existe même des formes hypotensives telles que l'on a peine à retirer quelques centimètres cubes de liquide, sans qu'il soit pour cela possible de parler de méningite cloisonnée, comme en témoigne l'épreuve de Queckenstedt. Or, loin d'être moins graves que les formes hypertensives, elles nous ont paru les plus insensibles à la thérapeutique par l'allergine, et ce sont elles que nous redoutons le plus.

Enfin, l'expérimentation semble prouver que l'hypertension ne suffit pas à elle seule à provoquer la mort. Après maints auteurs, nous avons pu constater que, chez l'animal, des injections liquidiennes intra-cérébrales, de quantités relativement importantes, étaient fort bien supportées. Personnellement, après avoir injecté à des cobayes, suivant une technique que nous allons bientôt décrire, une émulsion de bacilles virulents, nous leur avons injecté, en plein tissu cérébral, dans un but thérapeutique, 1 demi-centimètre cube de sérum de Jousset, ce qui correspondrait chez l'homme à une dose de 50 à 60 centimètres cubes. Cette sérothérapie fut renouvelée deux fois à quarante-huit heures d'intervalle. Or, non seulement ces animaux ne moururent pas du fait de ces à-coups d'hypertension que nous avons provoqués, mais ils vécurent même plus longtemps que les animaux témoins qui n'avaient pas été traités. Le résultat sur des lapins injectés, non seulement dans le paren-

chyme cérébral, mais aussi dans la cavité sous-arachnoïdienne, a été identique.

Si ces deux séries d'expériences ne constituent pas une démonstration absolue, car au cours de la trépanation il se produit une perte inévitable et non mesurable de liquide, qui réduit dans une certaine mesure l'hypertension provoquée, elles montrent, malgré tout, que les centres nerveux peuvent fort bien tolérer un surcroît de pression, sans que la vie soit mise en danger par ce seul fait.

Cette même idée de compression a été envisagée par d'autres auteurs, mais par un processus différent. Pour Armand-Delille notamment, l'infiltration méningée et les réactions périvasculaires, agissant par compression sur les centres nerveux, y seraient seuls responsables des altérations anatomo-pathologiques par lui constatées. Quant à l'action toxique sur les cellules nerveuses des poisons diffusibles du bacille de Koch, sur laquelle il insiste, elle n'aurait pas de traduction histologique. « ... Une lésion tuberculeuse, écrit-il, n'agit que sur les éléments rapprochés du tissu nerveux, et seulement par le double mécanisme de la compression directe ou des troubles vasculaires... » Nous ne pouvons souscrire à cette hypothèse, car toutes nos recherches histologiques, sur des cerveaux de lapins inoculés, faites avec des techniques variées, se servant entre elles, en quelque sorte, de recoupement, nous permettent de dire que les lésions sont réparties dans la totalité du cerveau et ne sont pas cantonnées à un territoire où la méninge serait spécialement infiltrée.

D'autre part, nous avons observé des altérations des plus marquées de la microglie, ce qui, à part de très rares exceptions, *se voit dans les états toxi-infectieux, mais non dans les cas de compression simple*. L'anatomie pathologique semble donc s'inscrire en faux contre toute explication d'ordre purement mécanique, et elle aroute au contraire vers l'idée d'une intoxication possible, qui a donné lieu jusqu'alors à des travaux particulièrement intéressants. Ces travaux ont bien entendu été toujours d'ordre expérimental, la clinique humaine offrant trop d'inconnues pour être par elle-même démonstrative.

L'étude des phénomènes toxiques de la méningite tuberculeuse a été, de la part des expérimentateurs, conduite selon deux modalités différentes :

- a) Par injection de poisons issus du bacille de Koch.
- b) Par injection de bacilles de Koch morts ou vivants.

Nous allons passer en revue ces deux types d'expériences.

Expériences au moyen des poisons.

Ici se placent, en premier lieu, les recherches d'Armand-Delille. Partant de cette idée que l'on peut extraire du bacille de Koch deux sortes de « toxines » (cette expression n'est d'ailleurs nullement justifiée) (1), les unes agissant comme un poison local, les autres comme un poison diffusible, Armand-Delille tenta sur l'animal ces deux ordres d'expériences.

A une première série de chiens, il injecta, tantôt par la voie lombaire, tantôt dans les méninges craniennes, les poisons cireux du bacille de Koch, l'éthérine et la chloroformine, extraites suivant les procédés classiques d'Auclair, et il obtint d'une manière régulière une inflammation néoformative, plus ou moins fibrosée, donnant lieu, notamment dans les méninges craniennes, à une plaque plus ou moins volumineuse, adhérente à la dure-mère, avec granulations macroscopiques. Ces infiltrations méningées auraient retenti sur la substance grise, dans un territoire restreint, et y auraient déterminé des lésions, d'ailleurs peu marquées, d'ordre purement mécanique.

Dans une deuxième série d'expériences, sur cobayes cette fois, inoculés, selon la méthode de Roux et Borrel, avec de la tuberculine, soit celle de Borrel, soit celle de l'Institut Pasteur, l'auteur observa, à condition que les doses fussent suffisantes, la mort de l'animal, sans qu'il fût possible de découvrir histologiquement la moindre lésion du tissu nerveux, y compris la névrogie.

De ces expériences, l'auteur conclut que le bacille de Koch agissait sur les centres nerveux par un double mécanisme : poisons locaux, responsables de lésions minimales dans le cerveau et d'ordre purement mécanique, dues à la compression exercée par l'infiltration méningée; poisons diffusibles, produisant des phénomènes d'intoxication de la cellule nerveuse, sans altérations histologiques.

Malgré tout l'intérêt de ces recherches, elles ne nous paraissent pas de nature à prouver l'action toxique du bacille de Koch sur les centres nerveux. Le seul fait de dissocier les pouvoirs de ce poison en poisons locaux et poisons diffusibles, comme on découpe une figure géométrique en triangles et en carrés, alors que la toxine vraie du bacille de Koch

(1) NICOLLE et REMLINGER (*Traité de technique microbiologique*, Paris, Doin, 1902) définissent justement la tuberculine un « extrait microbien » (pp. 381, 391, 392).

est en réalité inconnue dans sa nature intime, puisqu'elle n'a jamais pu être isolée du bacille vivant, à l'exemple de celle du bacille de Löffler, montre bien que le point de départ de l'expérience est attaquable. Qu'il s'agisse d'éthérine, de chloroformine, ou même de tuberculine, tous ces poisons sont artificiels, extraits de bacilles morts par des moyens violents, soit chimiques, soit thermiques, et il est bien évident qu'ils ne sont nullement superposables aux toxines vraies du bacille vivant, émanées de lui et dans l'organe même où il produit ses désordres. Nous en trouvons la preuve dans ce fait qu'aucun d'eux ne possède de valeur antigénique et de toxicité *chez l'animal sain*.

En outre, les réactions anatomo-pathologiques qu'ils provoquent sur l'animal d'expérience n'ont aucun caractère de spécificité. On les peut obtenir avec de nombreuses substances entièrement étrangères au bacille de Koch. Aussi rien n'autorise, croyons-nous, à assimiler les méningites provoquées par ces poisons dissociés et artificiels, extraits de bacilles de Koch morts, aux processus déclenchés par le bacille vivant, libérant une toxine assurément très complexe, mais détruite dès qu'on cherche à l'analyser. Les points de départ étant hétérogènes, ne permettent pas de conclusions, et la question de la méningite expérimentale vraie nous paraît donc entièrement à reprendre et sur d'autres bases.

D'autres recherches ont été faites au moyen des mêmes poisons bacillaires, mais avec une idée directrice différente. Au lieu de voir si ces substances déterminaient au niveau des centres nerveux des altérations visibles, d'autres auteurs se sont demandé si le tissu nerveux n'avait pas, à l'égard du poison tuberculeux, le même pouvoir de fixation que pour les poisons tétanique ou diphtérique, par exemple.

A cet effet, Guillaïn et Laroche firent macérer, pendant seize à vingt-quatre heures, de la pulpe de cerveau humain dans la tuberculine, puis, après lavage et centrifugation, en firent une inoculation au cobaye. Ils observèrent que ce mélange était beaucoup plus toxique pour l'animal que la tuberculine seule. Ils en conclurent que la cellule nerveuse fixe et accumule les poisons tuberculeux, tout en les activant, et ils voient là l'explication des accidents parfois foudroyants observés au cours de certaines méningites tuberculeuses, ainsi que la rareté des lésions histologiquement décelables. Les mêmes conclusions, après expériences identiques, se retrouvent dans la thèse de Guy Laroche. Qu'en dirons-nous ?

Que d'abord rien n'est aussi difficile que de juger de la toxicité de la tuberculine. Il y faudrait consacrer plusieurs centaines d'animaux. En outre, ces travaux appellent les mêmes commentaires que ceux d'Armand-

Delille. Les faits observés sont valables pour la tuberculine seulement, qui n'est qu'un poison artificiel, mais rien n'autorise à les transposer dans le domaine d'action du bacille de Koch lui-même et de ses toxines vraies.

Expériences au moyen de bacilles (morts ou vivants).

Ces essais méritent une attention particulière, car ils serrent le problème de beaucoup plus près, en permettant d'étudier l'action directe du bacille de Koch lui-même sur les cellules nerveuses.

En 1907, Renaud, inoculant à des lapins, par voie carotidienne, une très forte dose d'émulsion de bacilles de Koch virulents, mais ne trouvant pas de bacilles dans le cerveau de ces animaux, morts du troisième au cent trente-septième jour, alors qu'ils présentaient des lésions hépatiques et rénales considérables, conclut que le cerveau détruit le bacille et que les poisons libérés causent la mort sans lésion.

Avec une dose moins forte de bacilles de Koch, injectée également dans la carotide, ses animaux d'expérience survivaient, alors que les témoins, injectés avec la même dose dans le péritoine, se cachectisaient en six semaines. Renaud estime que les bacilles de Koch sont atteints ou même détruits par la substance cérébrale.

Gougerot et Troisier disent également avoir injecté, par voie cérébrale, des bacilles de Koch vivants à des animaux qui, quelques semaines plus tard, furent sacrifiés, ne portant dans leur cerveau, traces, ni de lésions, ni de bacilles, qui, selon eux, ont été détruits sur place par le tissu cérébral. Voulant pousser plus loin leur démonstration de bactériolyse, ils mélangent une émulsion de pulpe nerveuse et de bacilles de Koch virulents. « Les bacilles très nombreux et colorables au début de l'expérience, deviennent, disent-ils, bientôt de moins en moins abondants, plus difficiles à colorer et finissent par disparaître. Dans quelques-unes de nos expériences, le mélange était devenu incapable de tuberculer le cobaye, ce qui est bien la preuve que la bactériolyse était complète. »

L'année suivante, Guy Laroche, après avoir exposé qu'un mélange de bacilles morts et de pulpe cérébrale était plus toxique que l'émulsion de bacilles seuls, à l'exemple de ce qu'il avait déjà observé pour le mélange pulpe cérébrale + tuberculine, conclut, lui aussi, que les bacilles de Koch sont lysés par le tissu nerveux. « Le tissu nerveux se défend par un procédé qui est bien particulier : la bactériolyse...; il s'agit là d'une véritable solubilisation. »

Ainsi donc, d'après ces auteurs, on aboutirait aux conclusions suivantes :

- Une injection intra-cérébrale de bacilles de Koch virulents peut n'être suivie d'aucune tuberculose cérébro-méningée;

- Les bacilles de Koch sont rendus avirulents et même détruits par le cerveau (*in vivo* et *in vitro*).

La bactériolyse est suivie de la fixation par les cellules nerveuses des toxines libérées; malgré tout, l'intoxication de la cellule nerveuse n'a pas de traduction histologique. Celles-ci est atteinte dans sa fonction et non dans sa morphologie.

Telles sont les idées qui ont lourdement régné sur la pathologie depuis quinze ans, et qui, ayant pour elles l'attrait de la séduction, ont été adoptées de façon très générale. Que convient-il d'en penser ?

Notre opinion est que si la toxi-infection joue un rôle capital dans la pathogénie de la méningite tuberculeuse, ce n'est assurément pas au nom des mêmes arguments que ceux des auteurs précités, car toutes nos expériences s'inscrivent en faux contre leurs affirmations.

Nous diviserons cette étude expérimentale en trois parties :

I. — Nous montrerons, au moyen d'inoculations nombreuses, que la méningite expérimentale est constante chez le cobaye et le lapin, après injection de bacilles virulents dans l'encéphale.

II. — Nous montrerons, plus spécialement chez le cobaye, que le bacille de Koch, loin d'être détruit par le cerveau, semble même devenir hyper-virulent à son contact, et se généraliser plus vite à l'organisme que par les voies ordinaires d'introduction sous-cutanée.

Nous exposerons également dans ce chapitre ce qu'il faut penser de la prétendue bactériolyse *in vitro* du bacille de Koch par la substance cérébrale.

III. — Nous ferons l'étude systématique et progressive des lésions déclenchées chez le lapin par l'inoculation de bacilles de Koch vivants et virulents, qu'elles résultent ou non de l'action de toxines.

Nous apporterons la preuve que ces lésions existent toujours et sont décelables par les fines méthodes histologiques modernes.

Nous présenterons enfin les conclusions que nous auront suggérées ces travaux d'ensemble sur la question.

I. — CONSTANCE

DE LA MÉNINGITE EXPÉRIMENTALE MORTELLE

APRÈS INTRODUCTION « IN SITU »

DE BACILLES DE KOCH VIRULENTS

Nous avons tenu d'autant plus à contrôler le premier des arguments qui précèdent, que nous ne sommes pas la seule à le mettre en doute, et que de nombreux auteurs le contredisent d'une manière absolue.

En effet, depuis la communication de L. Martin, en 1898, à la Société de Biologie, plusieurs auteurs se sont efforcés, dans des buts très divers, de réaliser des méningites expérimentales chez le lapin, le cobaye ou même le chien, les uns par la voie occipito-altoïdienne, les autres par la voie intra-cranienne, et nous n'avons vu signaler nulle part de résultats négatifs avec des races de bacilles virulents.

La plupart des auteurs ont cherché à éviter le traumatisme cranien, et ont inoculé chiens ou lapins par voie occipito-altoïdienne ou lombaire.

Il suffit de rappeler quelques noms : Péron, Ch. Richet et J.-Ch. Roux, Manwaring, Austrian, Soper et Dworski, Kasahara, qui semblent n'avoir enregistré aucun échec. Austrian obtient même une telle régularité dans la mort des animaux, d'après la race de bacilles employés, qu'il propose ce moyen d'inoculation pour différencier les bacilles de Koch humains des bacilles de Koch bovins.

Ajoutons que le docteur A. Jousset (communication orale) a, depuis 1910, fait de nombreuses expériences de même ordre, où il a remarqué la constance des lésions expérimentales et la régularité de la mort, qui survient chez le lapin dans un délai de quatorze à trente-six jours avec le bacille bovin, et suivant sa virulence, mais avec un groupement des décès qu'on observe bien rarement avec le bacille de Koch inoculé par d'autres voies.

Du point de vue spécial qui nous occupe, les travaux de Feldman sont peut-être encore plus démonstratifs. Il inocula des cobayes par voie intra-cranienne et observa, outre la mort à peu près régulière des animaux, du dix-septième au vingtième jour, des lésions visibles sur leurs cerveaux, avec abondance de bacilles de Koch dans le fond des sillons,

et dans les ventricules principalement. Nous-même avons repris, dans le laboratoire du docteur A. Jousset, toutes ces expériences par la technique suivante :

Le cobaye étant attaché sur le ventre, avec une planchette spéciale, est anesthésié à l'éther. La tête est immobilisée et les poils iodés du crâne sont rasés minutieusement. La peau est désinfectée à l'alcool. On fait, sur la ligne médiane, une incision de 20 millimètres de longueur en partant de la ligne bi-oculaire, jusqu'à l'occipital.

Au milieu de cette ligne et à 3 millimètres environ sur la gauche, on trépane l'animal avec un trépan de 1 millimètre de diamètre, pourvu d'un arrêt situé à 1 mm. 5 de la pointe, qui a pour but de limiter la pénétration ; ce trépan est monté sur une chignole ou sur un tour électrique de dentiste. On l'actionne pendant quelques secondes jusqu'à pénétration crânienne, ce qui est très facile. Après quoi on injecte les bacilles. L'aiguille destinée à l'injection porte aussi un arrêt à 1 millimètre 1/2 de sa pointe. C'est une aiguille de platine de 0 mm. 7 de diamètre extérieur. Sa pointe est mousse. L'autopsie démontre que parfois, malgré ces précautions, la pénétration a dépassé les méninges, mais l'obliquité du biseau est telle que, même en ce cas, l'injection de bacilles se fait à la fois dans les méninges et le cortex cérébral.

Tous ces repères numériques sont le résultat d'expériences préliminaires, faites avec des injections de substances colorées.

Quant aux bacilles de Koch injectés, ce sont des germes âgés d'un mois, venant d'une culture sur pomme de terre (bovine Vallée), de virulence éprouvée à chaque expérience. Ces bacilles forment une émulsion très fine, dans l'eau distillée, dépouillée de ses grumeaux par centrifugation, et chaque animal reçoit environ 1/30^e de centimètre cube d'émulsion correspondant à 0 mgr. 1 de bacilles bien essorés.

Malgré la lenteur de l'injection et la place laissée libre par l'issue d'un peu de liquide céphalo-rachidien, il ressort toujours une certaine quantité d'émulsion qui est perdue, en sorte que la dose injectée est un peu inférieure au dixième de milligramme.

L'opération terminée, la peau est suturée au moyen d'un catgut.

Nous avons exécuté ce type d'expériences neuf fois en deux ans, sur le total, déjà respectable, de 139 cobayes. Nous n'avons pas enregistré un seul échec. Tous les animaux ont présenté le même type de méningite.

A l'autopsie, nous avons enregistré les lésions macroscopiques suivantes :

Tout d'abord, au point d'inoculation, une croûte chancreiforme, masquant un pus tuberculeux fourmillant de bacilles, et souvent, une carie de l'os sous-jacent. La dénudation du cerveau et sa libération étaient rendues des plus difficiles, de par l'épaississement de ses enveloppes souvent confondues avec la plaie et adhérentes au plan osseux.

Le cortex cérébral était fréquemment creusé par un entonnoir de pus de 3 millimètres de diamètre et d'un millimètre de profondeur, corres-

pendant au point d'inoculation. Le cerveau lui-même était très congestionné; la dure-mère devenue localement molle, présentait parfois un épaissement caséiforme, jaunâtre et peu consistant, naturellement rempli de bacilles. La pie-mère formait parfois des plaques jaunes, d'épaisseur variable, que nous retrouvions sur les coupes.

A la base du cerveau, il n'était pas rare de voir, au niveau du chiasma, une pellicule fibrineuse blanchâtre, ressemblant à l'exsudat des autopsies d'enfants. Beaucoup plus rarement, nous avons découvert de fines granulations à peine visibles et de topographie variable. La consistance de l'encéphale était toujours diminuée, presque gélatiniforme, diffuse. Quand la mort était tardive, son extraction sans heurt devenait même impossible. Une coupe vertico-transverse montrait sur tous les cerveaux une dilatation ventriculaire constante, avec important excès de liquide céphalo-rachidien, ainsi qu'un léger pétéchie hémorragique.

Au total, les lésions de l'encéphale étaient constantes.

Par ailleurs, le cobaye présentait les lésions classiques viscérales d'une tuberculose virulente du type Villemain, mais peu avancée. On pouvait toutefois affirmer la généralisation de par l'atteinte des viscères, et spécialement de la rate, remplie de bacilles ou même de nodules, et ceci dès le huitième ou le dixième jour, alors que la rate des animaux, inoculés semblablement sous la peau, était encore macroscopiquement indemne. Il semble donc que l'inoculation par la voie cérébrale ait infligé au cobaye une tuberculose des plus sévères, et ceci est un argument majeur dont nous nous servons.

La survie des animaux a été courte, en moyenne de douze jours, quelquefois moins encore. Exceptionnellement, certains cobayes ont dépassé ces délais; l'un d'eux a même atteint trente-sept jours. Il est le seul, nous devons le dire, qui ait présenté une telle survie, car le groupement régulier des décès est caractéristique des méningites expérimentales. On ne l'observe jamais à ce degré pour les inoculations sous-cutanées.

Tels sont les résultats macroscopiques de ces essais. Nous verrons qu'ils sont confirmés surabondamment par l'examen histologique des cerveaux prélevés, en sorte que nous pouvons formuler de façon absolue la conclusion suivante :

Toute injection de bacilles de Koch virulents dans la substance cérébrale, ou à sa surface, détermine facilement et constamment chez l'animal une bacillo-tuberculose des centres encéphaliques et de la totalité de l'organisme.

II. — LA PSEUDO-BACTÉRIOLYSE DU BACILLE DE KOCH PAR LE CERVEAU

Les autopsies précédentes, en montrant la généralisation des lésions tuberculeuses, apportent la preuve manifeste de la non-destruction du bacille de Koch par le tissu nerveux. Mais on pourrait nous objecter que la généralisation est le résultat d'une inoculation massive, au cours de laquelle le cerceau, en quelque sorte sursaturé de bacilles, aurait laissé échapper quelques unités, après en avoir détruit le plus grand nombre.

Pour répondre à cette critique, nous avons inoculé des cobayes en poussant à l'extrême notre dilution qui a atteint le chiffre fantastique d'un demi-milliard de mgr. de bacilles (0,000,000,000,5 milligramme). A en croire les numérations (numérations différentes d'ailleurs de celles du docteur Jousset) de Calmette, qui admet seulement 40 millions de bacilles de Koch par milligramme, les cobayes, à supposer l'émulsion bien homogène, devaient recevoir chacun un nombre de bacilles de Koch cinquante fois inférieur à l'unité; c'est dire que la plupart d'entre eux n'aurait pas dû se tuberculiser.

Or, voici le résultat de cette expérience de trépanation effectuée, il est vrai sur 6 animaux seulement :

1^{er} cobaye. — Mort en 59 jours, avec des lésions de tuberculose généralisée prédominant à l'encéphale. Magma caséeux à la partie antérieure du lobe frontal gauche.

2^e cobaye. — Mort en 153 jours, avec des lésions viscérales de même ordre, mais plus discrètes. Localement, pas de chancre. Oblitération parfaite de l'orifice de trépanation.

3^e cobaye. — Mort au 255^e jour. Hémorragie méningée sans autre lésion visible.

4^e cobaye. — Mort au 275^e jour, avec peu de lésions, sauf de fortes adhérences du cerveau à la calotte crânienne et un infiltrat granuleux.

5^e et 6^e cobayes. — Sacrifiés après 15 mois. Pas de lésions perceptibles, mais anthracose marquée des poumons et du médiastin.

Ajoutons que chez les deux premiers animaux, les bacilles de Koch ont été facilement retrouvés dans les centres.

Ainsi donc, des doses infimes, où l'on peut parler d'unité bacillaire, ont résisté à toute action destructrice. Il faut bien admettre que l'en-

céphale constitue même un excellent milieu de prolifération, puisqu'il est le point de départ d'essaimage multiples, créant à distance d'importants foyers bacillaires.

Une autre preuve de la tendance généralisatrice remarquable de l'inoculation intra-cérébrale, nous a été fournie par l'examen des rates des animaux morts ou sacrifiés précocement. Elles se sont toutes avérées atteintes, soit par leur aspect macroscopique, soit surtout par la découverte du bacille de Koch sur frottis, et cela dès le huitième ou le dixième jour, alors que les manifestations spléniques constatables étaient plus tardives chez les animaux témoins inoculés sous la peau, avec la même dose du même bacille.

Nous avons encore cherché une autre démonstration de la dissémination rapide des bacilles inoculés dans le cerveau, en faisant l'étude comparative de la bacillémie chez des cobayes inoculés les uns par la voie crânienne, les autres par la voie sous-cutanée. Alors que le sang des premiers se montrait bacillifère dès les cinquième, septième, neuvième et douzième jours, le sang des autres cobayes se montrait absolument stérile dans les mêmes délais, ou beaucoup moins riche en bacilles.

En résumé, la constance des lésions rapidement mortelles, intra et extra-cérébrales, la tendance généralisatrice, même après injection de doses infimes, la bacillémie précoce, montrent bien que si la substance cérébrale d'un animal vivant a une action sur le bacille de Koch, celle-ci consiste à *exalter la virulence et non à la détruire*. Le moins que l'on puisse dire est qu'elle exerce une action nulle.

Nous voici donc bien loin des conclusions des auteurs précédents.

Il serait d'ailleurs bien étonnant qu'un microbe aussi coriace que le bacille de Koch, dont on n'a *jamais vu réellement* la lyse phagocytaire, même dans les expériences destinées à mettre en évidence le phénomène de Bail, dont Auclair n'a jamais pu vaincre la résistance *in vitro*, résistant aux alcalis bouillants, pût être lysé comme un vulgaire pneumocoque l'est dans la bile.

Tout ce que nous avons pu reproduire, par une expérience analogue à celle de Guy Laroche, est une cyanophilie spéciale survenant après broyage.

Quant aux expériences tendant à démontrer l'avirulence des bacilles après contact avec une bouillie cérébrale, elles nous paraîtraient attachables même si les résultats étaient présentés comme constants. On sait, en effet, que des substances organiques quelconques, et même de la simple

eau salée, peuvent stériliser une émulsion bacillaire après un contact prolongé.

Nous dirons, d'autre part, que le docteur Jousset a observé à tout coup une tuberculose Villemin chez les animaux qu'il a inoculés avec le mélange bacille de Koch + cerveau. Il est vrai que le mélange n'avait attendu que quarante-huit heures (au lieu des vingt jours dont parle Guy Laroche), dans la crainte que des infections secondaires, impossibles à éviter dans une expérience forcément septique, ne vinsent fausser le résultat final (1).

Ainsi donc, cette accumulation de preuves biologiques suffirait, nous semble-t-il, à prouver la résistance des bacilles de Koch à l'égard de la substance cérébrale. Celles-ci sont encore singulièrement renforcées par le témoignage optique, indiscutable, apporté par la découverte de bacilles sur coupes.

Les cerveaux, prélevés tout de suite après le sacrifice des animaux mourants, ont été fixés le plus souvent par l'alcool, quelquefois par le liquide de Bouin, selon les techniques courantes de tous les laboratoires. Inclusion à la paraffine. Les coupes, aussi fines que possible, ont été longuement colorées (une heure) par le Ziehl à froid, et décolorées ensuite par une alternance d'action du chlorhydrate d'aniline à 1 % et de l'alcool à 90° ; puis, après hydratation, colorées pour le fond par le bleu de méthylène en solution faible (0,50 %). Montage habituel au baume.

Nous ne parlerons pas ici des lésions bacillaires constantes, qui seront détaillées ailleurs. Nous dirons simplement que, sur toutes nos coupes, nous avons découvert, avec la plus grande facilité, des bacilles de Koch souvent nombreux, et en raison du mode d'inoculation, siégeant non seulement dans les infiltrats méningés, mais en plein tissu cérébral. Il ne s'agit pas de poussière bacillaire plus ou moins méconnaissable, mais de beaux bacilles rouges bien isolés, et parfaitement colorés.

Nous disons parfaitement colorés; mais cependant, ici, se place une remarque qui nous semble avoir une grosse importance.

(1) On mélange et on broie au mortier 3 gr. 6 de cerveau de cobaye neuf avec 2 mgr. 4 de bacilles bovins d'une culture sur pomme de terre de trente jours. Cette bouillie est maintenue à la glacière quarante-huit heures; après quoi, on l'inocule à 6 cobayes (soit 0 mgr. 4 de bacilles par animal) et ceci dans l'aîne. On a d'autre part essayé la virulence de ces mêmes bacilles sur plusieurs témoins (6) à la même dose, mais sans le mélange cérébral. Enfin, on a fait des frottis de la pulpe bacillifère au début de l'expérience et après vingt-quatre heures de glacière.

Or voici les résultats : la virulence (appréciée sur la survie et l'importance des lésions) paraît plus grande sur les animaux ayant reçu la bouillie.

En regardant, à quelques jours d'intervalle, des coupes sur lesquelles l'abondance des bacilles nous avait frappée, nous avons été bien étonnée de ne plus trouver qu'avec peine quelques unités bacillaires, et encore d'un rouge noirâtre. En étudiant la coupe avec la plus grande attention, nous avons aperçu des formes allongées, décolorées, d'un bleu violet, qui, à première vue, n'auraient jamais attiré l'attention. Or, ce fait de disparition des bacilles sur coupes ne se produit jamais aussi vite, ni aussi complètement, sur les coupes d'autres tissus. Les choses s'étaient donc passées comme si les bacilles de Koch avaient été détruits.

Un autre point nous avait également frappée : sur plusieurs coupes du même cerveau, traitées selon les mêmes techniques, tantôt apparaissaient de nombreux bacilles, tantôt on découvrait avec peine quelques germes erratiques.

Ainsi donc, suivant la coupe, suivant aussi la date de son examen, par rapport à sa date de coloration, nous avions des résultats très discordants qui eussent pu conduire à des conclusions diamétralement opposées : destruction ou conservation du bacille de Koch.

Une étude plus méthodique nous a montré que ces contradictions n'étaient qu'apparentes : d'une part, il nous a suffi de recolorer au Ziehl, pendant un temps très long (trente-six heures), les coupes d'où les bacilles de Koch avaient disparu, pour en faire réapparaître le plus grand nombre. Ils étaient, il est vrai, moins colorés que la première fois, et surtout ils étaient d'un rouge violet particulier, mais comme ils avaient été repérés avant ces diverses manipulations, nul doute ne persistait sur leur nature. De même, par une surcoloration prolongée de trente-six heures, nous avons vu apparaître des bacilles de Koch, là où ils étaient invisibles au premier examen.

Ainsi donc, les bacilles étaient bien présents, mais avec des variabilités chromatiques bien particulières.

Une dernière recherche s'imposait : celle de la destruction *in vitro* par la bouillie cérébrale.

Avec le docteur Jousset, nous avons réédité l'expérience de Guy Laroche, en faisant l'examen de la bouillie cérébrale additionnée de bacilles, afin, si possible, d'assister à leur disparition. Nous avons donc procédé à l'examen bactériologique du mélange pulpe + bacilles, préparé selon la technique plus haut décrite. Des lames ont été faites tout de suite après le broyage, d'autres après vingt-quatre heures. Or, nous avons observé que, là où les premières lames montraient 100 bacilles de Koch,

nous n'en trouvions plus que 80 sur les autres, avec tendance à la cyanophilie des plus nettes.

Que conclure de toutes ces observations ?

Deux points sont à envisager : les faits, leur théorie.

Les faits sont indiscutables : difficulté spéciale de coloration des bacilles de Koch inclus dans le cerveau, ou incorporés à de la pulpe nerveuse broyée. Tendance à la décoloration et cyanophilie.

L'interprétation de ces phénomènes varie du tout au tout suivant le point de départ envisagé. Les auteurs précédents n'ayant trouvé de bacilles de Koch, ni dans le cerveau des animaux inoculés, ni dans la bouillie de pulpe cérébrale, ont conclu qu'ils avaient été détruits. Or, nous en avons découvert sur chaque cerveau, sur chaque coupe, sans exception. Comment expliquer ce désaccord ? Il tient évidemment non au déterminisme des faits, toujours rigoureux, mais aux méthodes d'investigation. Un résultat négatif a la valeur de tous les examens négatifs, il ne prouve pas l'impossibilité de réussir, et nous en avons comme preuve nos propres insuccès que nous avons toujours pu rectifier, en y mettant le temps et la patience. Il nous paraît certain que *la lyse bacillaire n'existe pas*. Partout où nous avons injecté des bacilles de Koch, nous les avons retrouvés. Quand notre premier examen était négatif, c'est que notre coloration au Ziehl était insuffisante, et le deuxième examen était toujours positif.

Tout se passe donc comme si les lipoïdes du cerveau empêchaient la coloration du bacille de Koch ou, tout au moins, la rendaient plus difficile, de sorte qu'il faudrait peut-être avoir recours à des procédés spéciaux de coloration pour échapper à ces difficultés. C'est d'ailleurs ce que M. I. Bertrand a signalé au début de son travail sur les tubercules cérébro-méningées.

Quant à l'existence de bacilles de Koch cyanophiles là où on s'attendait généralement à trouver des bacilles de Koch fuchsinophiles, elle n'est pas pour nous étonner, puisque suivant l'ancienneté de la culture, suivant la durée plus ou moins longue du simple broyage, elle peut aussi s'observer. On sait d'ailleurs que ces modifications tinctoriales n'ont rien à voir avec la virulence des germes, et qu'on peut observer dans les cultures les plus virulentes, des bacilles de Koch bleus ou rouges, ou même des granulations fuchsinophiles ou cyanophiles. Cette colorabilité est donc tout à fait accessoire.

Ainsi donc, nos conclusions seront les suivantes :

Ni la vitalité, ni la morphologie du bacille de Koch ne sont modifiées

par son contact avec la substance cérébrale. Il ne faut pas confondre invisibilité et inexistence. *La prétendue lyse du bacille de Koch n'est en réalité qu'une dyschromatophilie.*

Il ne nous reste plus qu'à étudier les lésions produites par les bacilles de Koch introduits dans la cavité sous-arachnoïdienne chez le lapin.

III. ÉTUDE DES LÉSIONS NERVEUSES DANS LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE EXPÉRIMENTALE

Les lésions produites par la méningite, tuberculeuse ne sont plus niées à l'heure actuelle. Jakob, Kirschbaum, Wohlwill, Ivan Bertrand et Médakovitch, entre autres, en ont donné des descriptions fort intéressantes. Mais si remarquable que puisse être une étude faite sur un cerveau humain, elle n'échappe pas à certaines critiques. Tout d'abord, même si le cerveau a été préparé, comme il convient, par formolage *in situ*, le plus tôt possible après la mort, on n'est jamais absolument sûr d'éviter les lésions cadavériques, d'autant plus précoces que le tissu nerveux est plus fragile. D'autre part, certains auteurs, tel Laignel-Lavastine, se sont demandé si les lésions constatées chez les sujets morts de méningite tuberculeuse n'étaient pas influencées par d'autres facteurs : éthy-lisme, hépatisme, troubles endocriniens, spécificité, etc...

Enfin, et surtout, non seulement on ne connaît ni la race, ni la virulence du bacille de Koch causal, mais encore on ignore la date d'ancienneté de la maladie, que l'on ne peut étudier anatomiquement qu'au stade ultime. Il est donc impossible, en ne s'adressant qu'aux autopsies humaines, d'étudier les lésions dans leur développement progressif, afin d'en comprendre le mécanisme. Seule l'expérimentation, au cours de laquelle on est maître d'arrêter la lésion quand on le veut, permet une étude cinématique de l'affection, sans laquelle un processus, quel qu'il soit, demeure insaisissable. Or, nous avons vainement cherché, dans toute la littérature, un travail expérimental suffisamment poussé, concernant la méningite tuberculeuse; aussi avons-nous entrepris toute une série d'inoculations, qui nous ont fourni des renseignements d'un intérêt capital.

Notre animal de choix pour étudier les lésions fut le lapin. Le cobaye ne pouvait nous servir, l'inoculation par trépanation, la seule possible, étant par elle-même traumatisante pour le cortex cérébral. Le lapin, inoculé par voie occipito-atloïdienne, échappe à ce reproche. C'est d'autre part un animal réceptif à la tuberculose bovine, et facile à manier. Il présente toutefois un inconvénient regrettable, celui d'avoir une névroglie qui se colore mal, comme nous le verrons plus loin. Nous avons choisi des animaux adultes pesant environ 2 kil. 500. Chacun a reçu un dixième de milligramme de bacilles de Koch essorés, en émulsion fine dans l'eau distillée. Bien que le volume injecté n'ait pas dépassé $1/30^e$ de centimètre cube, nous estimons qu'à chaque fois il s'est perdu un peu de liquide, de sorte que chaque lapin n'a pas effectivement reçu plus d' $1/20^e$ de milligramme de bacilles de Koch essorés. Nous avons employé la même souche de bacilles que pour nos cobayes, souche bovine de virulence éprouvée sur animaux témoins.

Technique d'inoculation au lapin. — L'animal est attaché sur le ventre, sur une planche, la tête restant libre. Les poils de la région occipitale sont soigneusement enlevés, et la peau est désinfectée à l'alcool. La tête étant mise en hyperflexion, on introduit, juste au-dessous de la protubérance occipitale, une aiguille spéciale recourbée, à biseau court, de 1 mm. 2 de diamètre extérieur et de 40 millimètres de longueur. La direction à donner à l'aiguille est fournie par l'occipital lui-même, qu'il faut raser, et avec lequel l'aiguille doit rester en contact permanent. Il faut piquer doucement, pour ne pas atteindre le bulbe, et par conséquent ne pas tuer l'animal. On est sûr d'être dans la cavité sous-arachnoïdienne quand apparaît dans le canon de l'aiguille un peu de liquide céphalo-rachidien. A ce moment, il suffit d'adapter une seringue préparée d'avance avec la dose voulue d'émulsion, et de l'injecter aussi lentement que le permettent les mouvements de défense de l'animal.

Avec un peu d'habitude, cette technique est somme toute facile. Nous l'avons employée pour inoculer 78 lapins, sur lesquels nous n'avons enregistré que 3 échecs.

Le but que nous avons spécialement poursuivi est une étude cinématique des lésions. A cet effet, nous avons systématiquement sacrifié des animaux, soit par saignée, soit par injection de formol dans les veines, de deux en deux jours, à dater de l'inoculation, et nous en avons également laissé évoluer jusqu'à la mort spontanée. Nous n'avons fait d'étude histologique que sur le cerveau d'animaux sacrifiés. Le prélèvement du cerveau et sa mise dans le liquide fixateur suivant la mort de quelques minutes, nous avons le maximum de garantie que les lésions constatées sont bien le fait de la maladie elle-même, et non d'ordre cadavérique.

Les lapins que nous avons laissé évoluer spontanément sont tous morts

et dans des délais assez réguliers. Les décès se sont échelonnés entre le huitième et le dix-huitième jour. Les animaux étaient pour la plupart paraplégiques, et présentaient un amaigrissement considérable. A l'autopsie, nous avons régulièrement observé chez tous un épaissement diffus très important de la dure-mère. Le cerveau était toujours fortement congestionné, les veines turgescents, dilatées en cordon. Le plus souvent se voyait un exsudat blanchâtre, quelquefois consistant, siégeant surtout à la base. Nous n'avons observé que rarement des tubercules véritables, ce qui ne saurait nous étonner en raison de la rapidité du processus morbide. Les ventricules étaient toujours fortement dilatés et remplis de liquide.

Ce qui nous a le plus frappée, chez les animaux mourant les derniers de nos séries, vers le dix-septième ou le dix-huitième jour, c'est une grosse diminution de consistance du cerveau, qui devenait mou, presque gélatiniforme, chez certains lapins, ainsi que nous l'avions déjà observé sur cobayes. Il s'agit évidemment d'une encéphalomalacie bien spéciale, due soit à une nécrose cellulaire directe, soit à une nécrose ischémique. La première hypothèse nous paraît d'ailleurs beaucoup plus vraisemblable en raison des observations que la suite de nos travaux nous a permis de faire.

Toute notre étude histologique a été faite sous la direction de M. Ivan Bertrand, auquel nous exprimons ici notre profonde reconnaissance. Ses conseils nous ont été particulièrement précieux, puisque nous lui devons non seulement notre plan de travail, mais encore tout un enseignement technique, que nous nous sommes efforcée d'appliquer minutieusement. On sait, en effet, combien il est nécessaire de se plier à une discipline rigoureuse dans la réalisation des nouvelles méthodes d'imprégnation métalliques, si l'on veut éviter de prendre pour des aspects pathologiques ce qui n'est qu'artifice de préparation.

Afin de nous mettre, dans toute la mesure du possible, à l'abri d'erreurs d'interprétation, nous avons toujours opéré, pour chaque méthode de coloration et pour chaque âge de lésions, sur plusieurs animaux. De plus, nous avons, à maintes reprises, examiné le même cerveau selon plusieurs méthodes destinées à se servir entre elles de recoupement. Nous divisons à cet effet certains cerveaux en 2 ou même 4 fragments, fixés chacun et traités en vue d'une étude différente. Nous espérons ainsi avoir travaillé dans les conditions les meilleures.

Nous répétons que nous avons eu spécialement en vue l'étude de la progression des lésions causées par le bacille de Koch lui-même, bien

vivant, introduit à une date connue dans la méninge. S'il est intéressant de connaître l'intensité des lésions maxima, il est autrement important de préciser leur date d'apparition et leur rapidité de progression, puisque de ces notions découle tout un enseignement thérapeutique, relatif à la nécessité d'un traitement précoce, précédant les désordres irréparables. Nous avons donc eu pour bases, d'une part les coupes d'un cerveau de lapin normal, d'autre part celles d'un cerveau d'animal inoculé et sacrifié mourant à la période ultime de sa maladie. Grâce à un nombre suffisant d'animaux intermédiaires, nous avons suivi pas à pas le développement graduel des lésions.

Notre travail histologique comprendra quatre parties :

Nous étudierons successivement :

- A) La topographie générale des lésions : méninge et vaisseaux (méthodes générales de coloration).
- B) La microglie (procédé Hortega, 1921).
- C) Les cellules neuro-ganglionnaires (méthodes de Nissl et de Bielschowsky).
- D) La recherche des bacilles de Koch sur coupes.

A. — TOPOGRAPHIE GÉNÉRALE DES LÉSIONS (MÉNINGE ET VAISSEAUX)

Cette étude est la plus facile, puisqu'elle peut être poursuivie avec diverses méthodes de coloration donnant des images d'ensemble. En dehors de la méthode de Nissl, nous avons surtout utilisé les coupes sur paraffine colorées à l'hématéine-éosine, et les colorations nucléaires au carbonate d'argent sur coupes à congélation (procédé Hortega, 1919).

Voici ce que nous avons observé :

Dès le premier jour commence la réaction méningée. A côté de parties absolument saines, on voit de petits infiltrats de cellules d'aspect lymphoïde. Au deuxième jour, la réaction est manifeste et déjà importante, atteignant aussi les ventricules. L'infiltrat a gagné à la fois en surface et en épaisseur, et est surtout composé de cellules rondes. Dans les sillons, particulièrement dans la scissure inter-hémisphérique, l'afflux leucocytaire est nettement plus marqué, et la richesse en polynucléaires y paraît plus grande. Les vaisseaux commencent à s'entourer d'un manchon de cellules rondes.

Au sixième jour, l'épaississement méningé est déjà considérable, mais très inégal. Dans la masse des cellules lymphoïdes se voient de très nombreux polynucléaires, et de grands macrophages avec ou sans inclusions. Beaucoup de noyaux sont pycnotiques, mais on n'observe pas de figures achromatiques de caséification. On note une prolifération marquée des noyaux névrogliques dans la zone sous-méningée. D'autre part, l'infiltration périvasculaire va en s'accroissant, aussi bien en plein tissu cérébral que dans la méninge.

Au stade terminal, c'est-à-dire vers le dix-septième ou le dix-huitième jour de la maladie, les lésions sont beaucoup plus accentuées, mais sans changer de caractère. Si la méninge est à peu près partout atteinte, elle l'est, même à cette période, d'une manière très inégale : tantôt infiltration de vingt rangs ou plus de cellules rondes, tantôt aspect presque normal, ainsi qu'on pourra s'en rendre compte sur notre figure n° 6. Ces amas leucocytaires, semblant pénétrer comme un coin dans la substance cérébrale, centrés par des vaisseaux, sont un des aspects les plus fréquents de la réaction méningée. Mais quelle que soit la diapédèse et la richesse cellulaire, l'infiltration demeure, comme dans cette figure 6, diffuse, homogène, sans ordination folliculaire, sans cellules géantes, sans trace d'organisation ou de nécrose. Quelques cellules prennent cependant un aspect allongé de tissu fixe.

Si tous les vaisseaux sont le siège d'une très grosse réaction cellulaire, leur perméabilité demeure toutefois à peu près constante, et nous n'avons observé qu'exceptionnellement quelques thromboses veineuses. Les capillaires sont distendus, très augmentés de nombre et infiltrés. Les phénomènes congestifs sont d'ailleurs très accusés, spécialement au niveau de la base et des plexus choroïdes, ce qui va de pair avec la xanthochromie si fréquente du liquide céphalo-rachidien, ainsi qu'avec la présence de dépôts ocreux dans la pulpe cérébrale.

Nous avons noté par ailleurs que l'on pouvait trouver en plein cerveau des amas cellulaires indépendants, que ne centre en apparence aucun vaisseau, au milieu desquels sont éparpillées de grandes cellules neuro-niques, avec les figures habituelles de dégénérescence plus ou moins accentuée.

Il n'y a pas lieu de s'étonner que le stade d'infiltration diffuse n'ait pas été dépassé sur la très grande majorité de nos coupes. Nos animaux sont tous morts, en effet, très rapidement, la graine bacillaire qu'ils avaient reçue étant hypervirulente. On peut supposer que si nos lapins avaient reçu des bacilles plus atténués, ils auraient survécu

beaucoup plus longtemps; tels ceux de L. Martin, mourant au bout de six semaines à deux mois, et qu'ils auraient, comme ces derniers, présenté des tubercules véritables. Le développement de la lésion est affaire de temps, mais celle-ci ne mesure pas tout de la gravité d'une atteinte bacillaire. Les lapins les plus sévèrement touchés, morts spontanément au huitième jour, présentaient moins d'altérations visibles que les lapins morts au dix-huitième jour. Ainsi donc, rien n'autorise à rendre les troubles vasculaires et mécaniques responsables du caractère mortel de la méningite tuberculeuse. L'explication doit être cherchée ailleurs.

B. — LA MICROGLIE

Ainsi que nous l'avons dit précédemment, nous avons dû renoncer à l'étude détaillée des lésions atteignant la névroglie, après maints essais infructueux, notamment avec la méthode de Holzer, et surtout avec celle de Cajal à l'or sublimé. Malgré les soins apportés aux diverses manipulations, nous n'avons obtenu que des imprégnations irrégulières, inégales, ne permettant pas de comparaison et de conclusions sérieuses. Il faut sans doute incriminer l'espèce animale que nous avons choisie, et l'étude de la névroglie au cours de la méningite tuberculeuse serait à reprendre sur d'autres cerveaux que ceux de lapin (1).

Par contre, nous avons pu étudier d'une manière aussi complète que possible les lésions atteignant la microglie.

On sait que, sous le nom de microglie, Rio del Horta a décrit, en 1920, une névroglie spéciale, d'origine mésodermique, antérieurement désignée par Cajal sous le nom de « troisième élément ». Cette mésoglie, isolable par des méthodes spéciales d'imprégnation, jouit de deux propriétés essentielles, qui rendent son rôle physiologique particulièrement important : mobilité et fonction phagocytaire. Elle intervient donc activement dans tous les processus inflammatoires et nécrosants du tissu nerveux. Alors qu'à l'état de repos, elle apparaît comme un tissu fixe, étroitement associé à la trame nerveuse, dès qu'une menace destructive apparaît, grâce à des phénomènes amiboïdes, elle se mobilise, avance au travers de la trame, en même temps que s'effectue une prolifération marquée de nombre des éléments. Elle accomplit alors son travail de phagocytose, enfermant dans son protoplasma des inclusions granuleuses, des hématies, et même des polynucléaires. Sa fonction d'élimination des substances de déchet est donc considérable.

(1) La méthode de Penfield ne nous a pas non plus donné de résultats.

La microglie existe dans tous les organes et toutes les régions du système nerveux central, mais elle est particulièrement abondante dans la zone des petites et des grandes cellules pyramidales. Microglie et cellules neuro-ganglionnaires sont d'ailleurs liées si fortement entre elles que toute altération d'un système retentit fatalement sur l'autre : phénomène d'interdépendance constant, bien mis en valeur par M. Ivan Bertrand, sous le nom de « loi de dualité neuro-interstitielle ». Pour toutes ces raisons, l'étude de la microglie au cours de la méningite tuberculeuse expérimentale nous a donc paru doublement importante.

La technique que nous avons employée est celle qui a été indiquée par Rio del Horta lui-même, en 1921.

Nous avons eu la chance d'obtenir des coupes excellentes, à tel point que nous nous demandons si la fixation au formol bromuré n'a pas été rendue bien meilleure, du fait que nous avons, pour cette technique, sacrifié nos animaux par injection de deux centimètres cubes de formol pur dans la veine marginale de l'oreille. Nous avons, en effet, observé que l'imprégnation des cerveaux tués par saignée était beaucoup moins satisfaisante.

Afin d'avoir un point de comparaison absolument sûr, nous avons, bien entendu, examiné en premier lieu la microglie d'un lapin normal. Les microgliocytes, fortement imprégnés au carbonate d'argent, apparaissent avec un protoplasme peu abondant, présentant de multiples prolongements, porteurs eux-mêmes de ramifications secondaires inégales en nombre et en longueur. La caractéristique de ces expansions est la finesse, l'aspect épineux, velu ou penniforme, enserrant comme d'une pince dans leurs prolongements les éléments neuro-ganglionnaires, ainsi que l'on pourra s'en rendre compte sur notre figure 1.

Dès le quatrième jour après l'inoculation de bacilles de Koch vivants, les altérations de la microglie s'ébauchent, mais elles ne sont vraiment nettes et indiscutables qu'au sixième jour. On voit alors un afflux microglie à proximité de la méninge, et particulièrement dans les zones les plus infiltrées. D'autre part, les microgliocytes subissent déjà des altérations morphologiques, aussi bien celles du type satellite des éléments neuro-ganglionnaires, que celles du type satellite vasculaire. Ainsi que le montre notre figure 2, dès cette période, les corps cellulaires sont hypertrophiés, et les prolongements ont perdu leur finesse. Ils sont épais, granuleux, certains renferment même des inclusions bulleuses, tandis que d'autres sont rétractés. Ces altérations ne se produisent pas seulement

aux environs immédiats de la méninge, mais même à distance, puisque le point envisagé siège à 1 millimètre dans la profondeur.

La réaction atteint aussi bien le cervelet que le cerveau. Sur le même

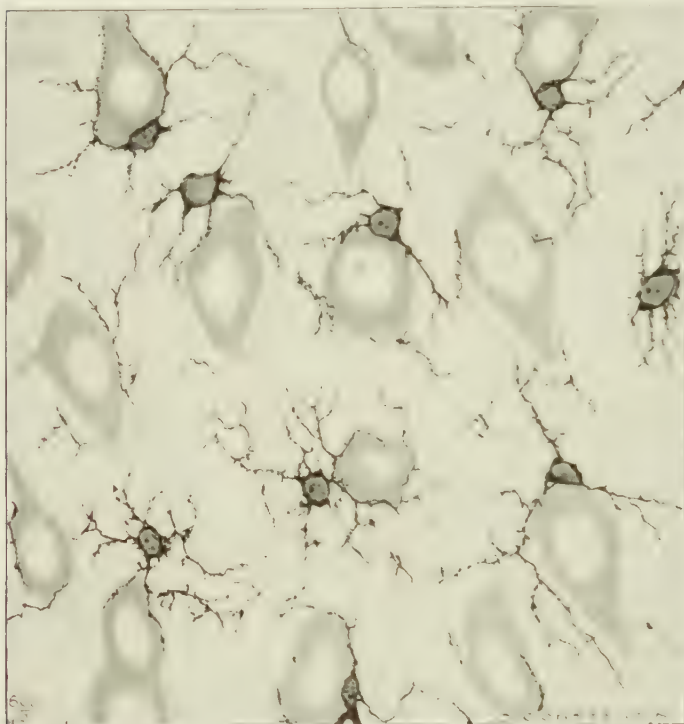


FIG. 1. — *Lapin normal. Ecorce pariétale. Région des cellules pyramidales moyennes. Imprégnation de la microglie, procédé Hortega 1921. Les éléments neuro-ganglionnaires se détachent en gris pâle sur un fond presque incolore. Les noyaux apparaissent en quelque sorte en négatif. Quelquefois, le nucléole seul apparaît. Les microgliaocytes sont au contraire fortement imprégnés par le carbonate d'argent, surtout au niveau de leurs ramifications. Le type de microglie, visible sur cette préparation, correspond au type de corpuscules satellites, enserrant dans leurs prolongements les éléments neuro-ganglionnaires. On remarquera la finesse des prolongements et de leurs ramifications, aspect habituel à l'état normal.*

cerveau de lapin que la coupe précédente, nous avons pratiqué une coupe transversale de l'hémisphère cérébelleux, au niveau d'un sillon interlamellaire. Ce sillon est occupé par un vaisseau, dont on aperçoit

la lumière, et tout autour de lui une accumulation de cellules rondes, lymphocytes et mononucléaires, disposition constamment observée. On reconnaît, sur notre figure 3, les trois couches classiques du cervelet :

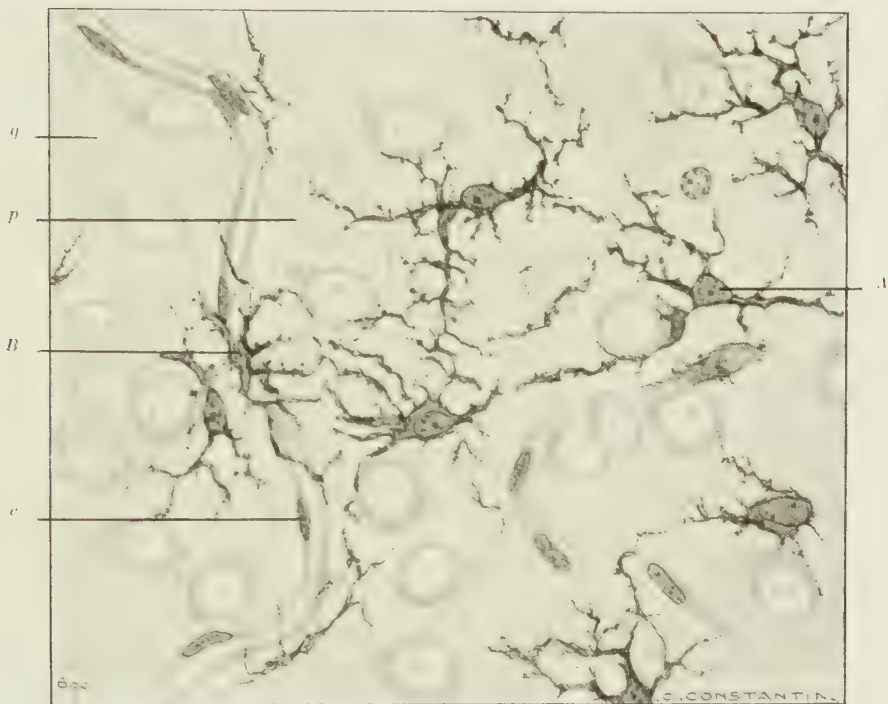


FIG. 2. — *Lapin au sixième jour d'inoculation. Imprégnation de la microglie, procédé Hortega 1921. Circonvolution frontale interne. Le capillaire (c) sépare la couche granuleuse externe (g) de la couche pyramidale moyenne (p). La méninge est à gauche, à 1 millimètre environ, hors du dessin. Hypertrophie notable des microgliocytes; protoplasme augmenté de volume. Prolongements épais, granuleux, renfermant des inclusions bulleuses; certains sont rétractés. On voit, dans la préparation, deux types de microgliocytes: le type satellite des éléments neuro-ganglionnaires (en A) et le type satellite vasculaire (en B).*

1° l'une claire, couche plexiforme; 2° la ligne discontinue des cellules de Purkinje; 3° la couche des grains. On est tout de suite frappé par l'abondance extraordinaire des microgliocytes périvasculaires, qui entourent la plupart des capillaires d'un véritable feutrage. S'il est indéniable que le segment réactionnel de la couche plexiforme suit exac-

tement en intensité et en topographie les réactions méningées, il y a lieu également de remarquer que cette hyperplasie de la microglie, surtout du type périvasculaire, n'est pas plus marquée dans les régions super-

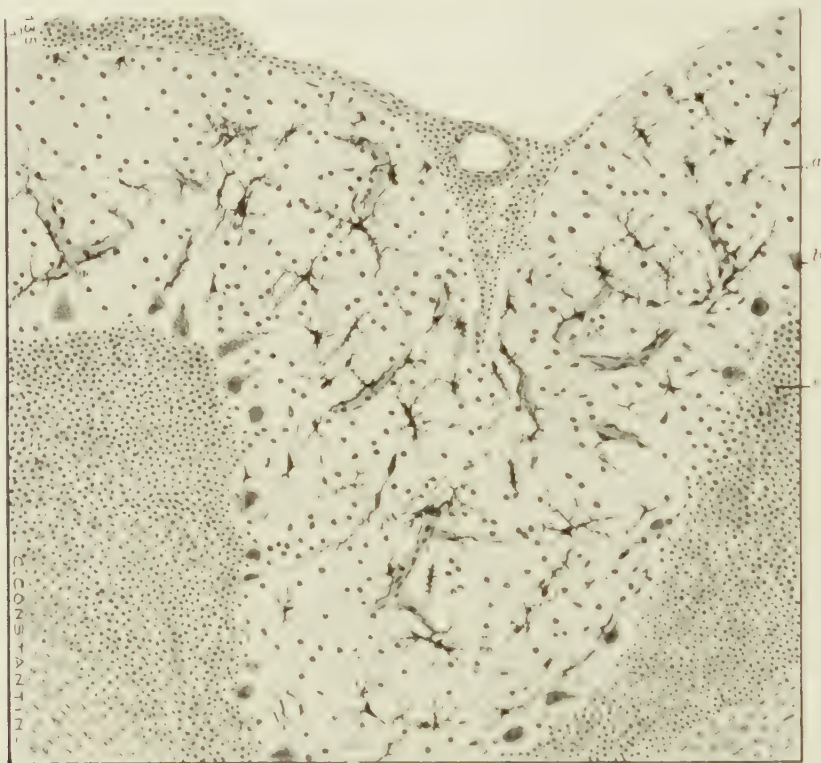


FIG. 3. — *Lapin au sixième jour d'inoculation. Imprégnation de la microglie, procédé Hortega 1921. Coupe transversale de l'hémisphère cérébelleux, au niveau d'un sillon interlamellaire, dont le centre est occupé par un vaisseau, entouré d'une accumulation de cellules rondes, lymphocytes et mononucléaires.*

a, couche plexiforme. b, ligne discontinue des cellules de Purkinje. c, couche des grains. Abondance extraordinaire de microgliocytes périvasculaires, entourant la plupart des capillaires d'un véritable feutrage, même dans la portion profonde de la couche plexiforme.

ficielles du voisinage de la méninge, que dans les portions plus profondes de la couche plexiforme. Il ne semble donc pas que l'on puisse invoquer ici une migration des éléments issus de la méninge enflammée.

Les images pathologiques deviennent de plus en plus typiques à

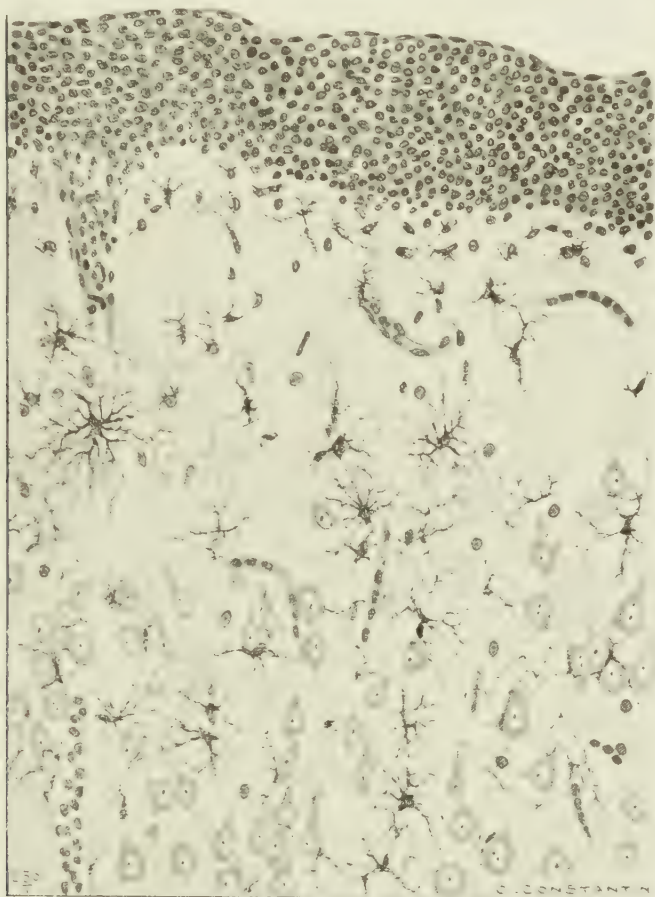


FIG. 4. — *Lapin au onzième jour d'inoculation. Imprégnation de la microglie, procédé Hortega 1921. Ecorce pariétale. La figure représente les réactions microgliales de la couche moléculaire et de la couche granuleuse externe (couches I et II de Broadman). La microglie anormalement abondante présente deux caractéristiques : 1° sa tendance à former des cellules en bâtonnet, perpendiculaires à la mēinge ; 2° ressemblance au voisinage de la mēinge avec des histiocytes migrants.*

On est surpris aussi de voir quelques astrocytes fibreux, en connexion avec les parois vasculaires, que l'imprégnation d'Hortega au carbonate d'argent ne montre pas normalement.

mesure que l'on s'éloigne de la date d'inoculation. L'afflux microglial

augmente d'une manière progressive, et les microgliocytes prennent des caractères nouveaux. Ils ont une tendance très nette à former des cellules en bâtonnets. On les voit généralement orientés parallèlement à l'axe de la circonvolution, c'est-à-dire perpendiculairement à la méninge. Il est plus rare d'en découvrir orientés obliquement, généralement au voisinage des vaisseaux (fig. 4). Il ne s'agit pas de cellules en bâtonnets à caractère

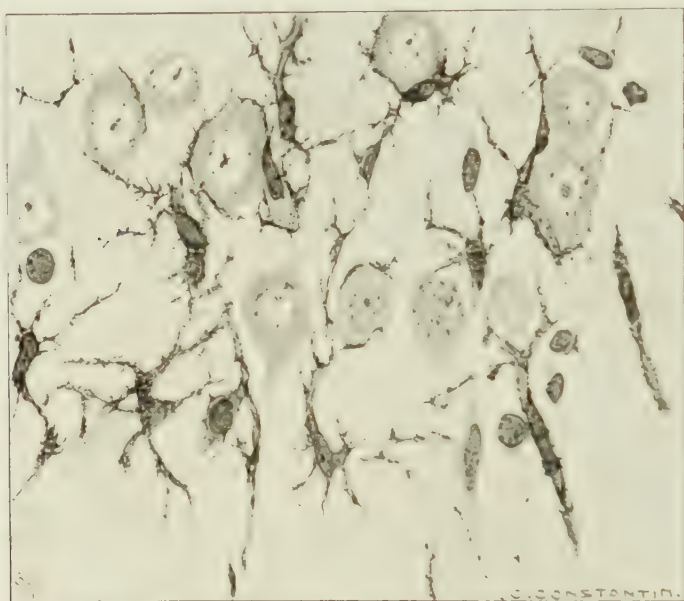


Fig. 5. — *Lapin au onzième jour d'inoculation. Imprégnation de la microglie, procédé Hortega 1921. Lobe frontal, au voisinage du sinus longitudinal supérieur. Zone des cellules pyramidales moyennes. Augmentation anormale des microgliocytes qui offrent un protoplasme hyperplasié, avec des prolongements rameux, peu nombreux, écourtés, et qui tendent vers le type en bâtonnet, par fragmentation et disparition des ramifications à direction tangentielle.*

morphologique aussi pur que celles que l'on découvre dans la paralysie générale, mais manifestement les éléments de cette préparation tendent vers cette forme; non seulement leur protoplasma est hyperplasié, mais les prolongements deviennent rares, écourtés, fragmentés, tandis que disparaissent même complètement les ramifications à direction tangentielle (fig. 5).

La figure 4 met en valeur un deuxième caractère de cette microglie : sa ressemblance au voisinage immédiat de la méninge avec des histio-

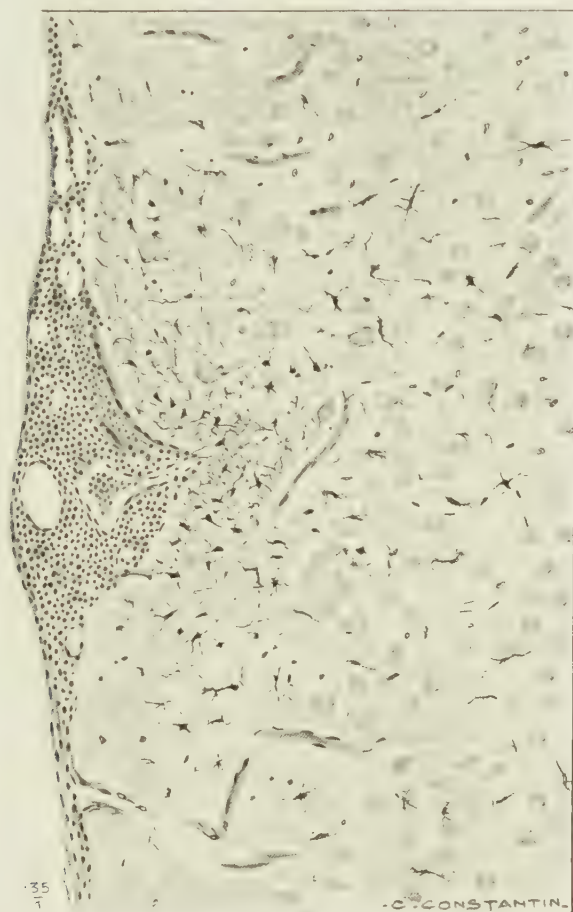


FIG. 6. — *Lapin au dix-septième jour d'inoculation. Imprégnation de la microglie, procédé Hortega 1921. Lobe pariétal. Coupe verticale, passant par un gros amas cellulaire, tendant vers la granulation méningée, développée dans un sillon. Couches moléculaire et granuleuse. L'accumulation de microgliocytes est maxima au niveau du sillon et dans la couche moléculaire, mais elle existe aussi, bien qu'à un degré moindre, dans les couches plus profondes.*

cytes migrants. Les cellules prennent dans cette région un aspect amiboïde ou lamellaire, aspect caractéristique du type embryonnaire, au

moment où la microglie se détache de la méninge et des plexus choroïdes... On a l'impression qu'un processus analogue se produit ici, et que nombre des formes amiboïdes, observées dans la couche tangentielle de la couche moléculaire, ont comme origine les cellules conjonctives de la pie-mère.

Nous signalerons d'autre part un fait intéressant : l'apparition de bon nombre d'astrocytes fibreux, révélés d'une manière bien inattendue par l'imprégnation d'Hortega au carbonate d'argent (fig. 4). Ces astrocytes se trouvant en connexion avec les parois vasculaires, toute confusion avec les oligodendrocytes reste écartée.

La figure 6 est destinée à montrer la topographie d'ensemble des lésions atteignant la méninge et la microglie chez un lapin parvenu au stade ultime de la maladie (dix-septième jour après l'inoculation). L'infiltration méningée et l'afflux microglieux semblent se développer et augmenter parallèlement d'intensité. Cet aspect « en coin » des lésions est tout à fait typique et fréquent. Toutefois, il faut bien noter que si l'accumulation microglieuse est maxima au niveau de la couche moléculaire, elle existe aussi, bien qu'à un moindre degré, dans les couches plus profondes, ainsi que nous l'avons déjà remarqué plus haut.

Examiné à un fort grossissement, le segment précédent montre des détails fort intéressants (fig. 7). Les formes hypertrophiques de la microglie s'étendent sans interruption jusqu'au contact des éléments méningés. La prolifération des microgliocytes est si considérable que les prolongements, extrêmement nombreux, dessinent à première vue un réticulum. Il est, en effet, assez difficile, même en faisant varier la mise au point, de préciser l'individualité de telle ou telle cellule, surtout en raison de la fragmentation et de la dégénérescence granuleuse de leurs multiples prolongements. L'hypertrophie de la microglie donne des formes amiboïdes dans lesquelles le protoplasme se différencie mal du noyau, et prend d'une manière uniforme et granuleuse le carbonate d'argent. Toutefois, nous n'avons pu en aucun point, malgré l'abondance de ces formes involutives, déceler l'existence de corps granuleux.

L'examen attentif d'autres segments, situés profondément en plein tissu cérébral, démontre qu'en aucun point de la coupe les cellules microglieuses ne sont absolument normales, sur un cerveau de lapin mort au dix-septième jour de sa maladie. Les altérations peuvent être plus ou moins marquées, plus ou moins homogènes, mais elles sont constantes, même loin de la méninge, même dans les territoires correspondant aux zones les moins infiltrées. C'est là un fait indéniable.

En résumé, l'imprégnation d'Hortega met en évidence des lésions précoces (sixième jour), progressives, et largement étendues des cellules microgliales. Nous verrons plus loin quelles conclusions il y a lieu de tirer de l'étude de ces faits, mais disons tout de suite combien ces réactions de la microglie sont intéressantes et instructives, puisque, en l'absence

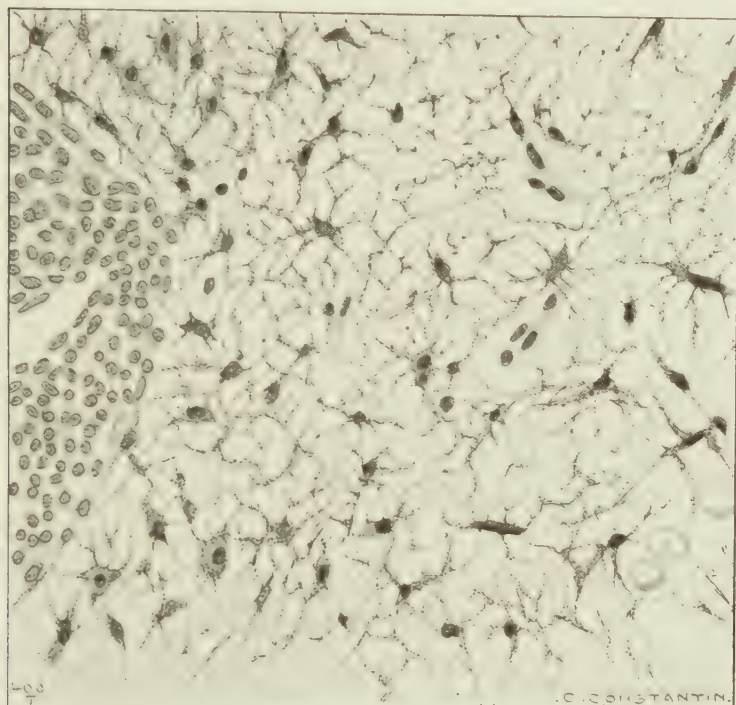


FIG. 7. — Détail à un fort grossissement de la couche moléculaire, dans le segment correspondant au sillon précédent. L'hypertrophie considérable de la microglie donne des formes amiboïdes, dans lesquelles le protoplasme se différencie mal du noyau. Les prolongements sont fragmentés, granuleux et dessinent à première vue un réticulum, tant l'individualité de chaque microgliocyte est difficile à préciser.

d'autre test, elles suffiraient déjà à prouver l'atteinte des cellules pyramidales, dont elles apportent la traduction indirecte. Car, ainsi que nous l'avons rappelé plus haut, la microglie ne réagit jamais seule, et ses aspects pathologiques marchent de pair avec une altération des centres nerveux. Les lignes qui vont suivre ne feront que confirmer ces données.

C. — LES CELLULES NEURO-GANGLIONNAIRES

Nous avons examiné les cellules pyramidales selon deux méthodes : 1° la méthode de Nissl ordinaire; 2° la méthode de Bielschowsky, destinées à étudier l'état des neuro-fibrilles intra et extra-cellulaires.

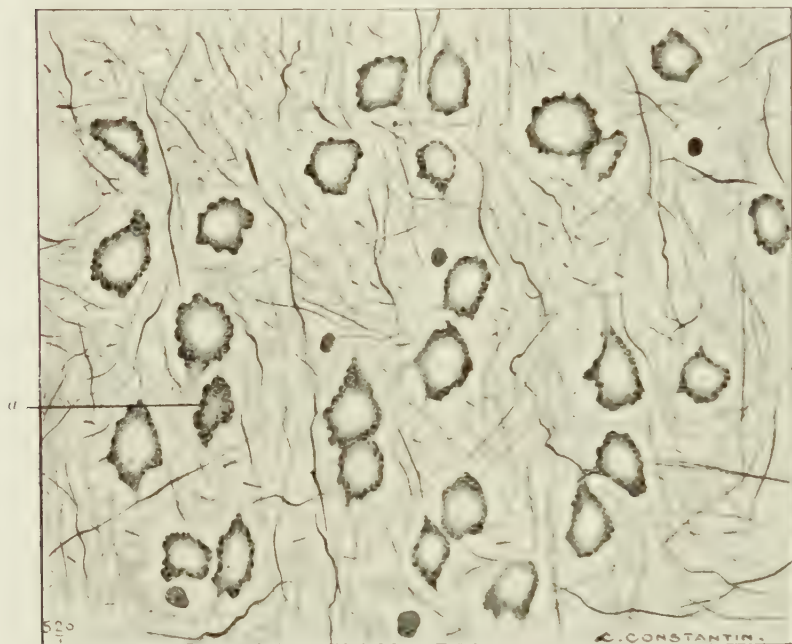


FIG. 8. — *Lapin au sixième jour d'inoculation. Imprégnation de Bielschowsky. Ecorce pariétale. Les cellules neuro-ganglionnaires présentent des signes nets de fibrolyse; disparition du fin réseau endocellulaire de neuro-fibrilles; aspect festonné de la marge des corps cellulaires. Quelques cellules sont en voie d'atrophie (a). Les noyaux ne sont pas visibles avec la technique employée.*

1° MÉTHODE DE NISSL. Nous avons apporté tous nos soins à cette méthode incomparable de recherche histologique, mais qui demande des précautions particulières, si l'on veut être sûr de ne pas prendre pour des aspects pathologiques ce qui ne serait qu'un artifice de coloration,

ou plutôt de décoloration ou de surcoloration. Par l'examen de coupes nombreuses provenant d'animaux différents, nous avons procédé par recouplement, afin d'être dans toute la mesure du possible à l'abri de l'erreur.

Les premiers aspects pathologiques semblent apparaître du quatrième au sixième jour, comme pour la microglie, mais cette date est difficile

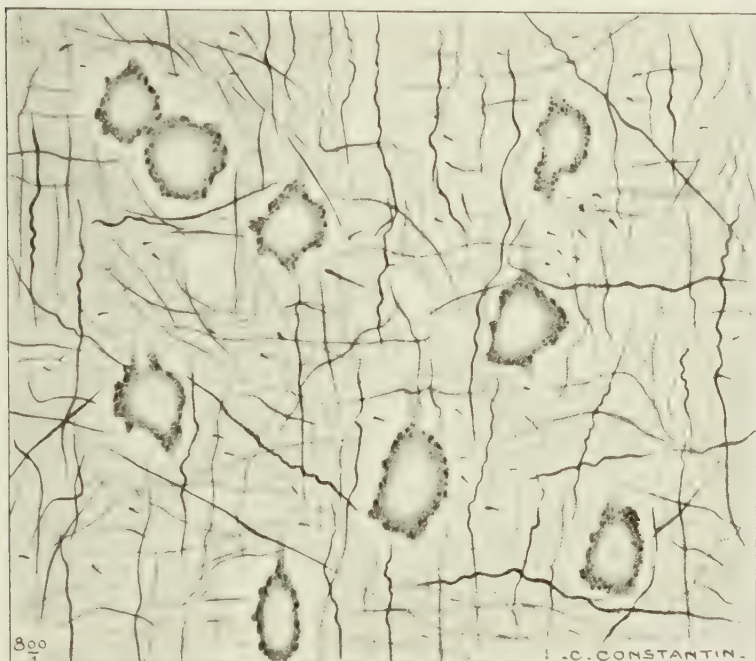


FIG. 9. — *Lapin au huitième jour d'inoculation. Imprégnation de Bielschowsky. Lobe frontal. Région des cellules pyramidales moyennes. On remarquera les granulations irrégulières, marginales, disposées autour du contour sinueux des corps cellulaires.*

à préciser, car les premières lésions, siégeant dans la couche des cellules pyramidales moyennes, n'atteignent d'abord que des cellules isolées parmi d'autres cellules en apparence intactes. Parfois, c'est un groupement de quatre à cinq cellules qui est altéré. Ces lésions consistent en un aspect œdématisé du corps cellulaire, qui se colore mal, et dont les éléments basophiles deviennent flous.

Déjà, vers le dixième ou le douzième jour, les images pathologiques

sont bien plus nettes, bien qu'inégalement avancées d'un lapin à l'autre, malgré le même temps d'inoculation. Les altérations portent sur un plus grand nombre de cellules, qui deviennent globuleuses, tandis que les corps chromatophiles sont transformés en une poussière à peine visible.

Notre figure 10 rend compte du maximum de lésions que nous ayons



FIG. 10. — *Lapin au dix-septième jour d'inoculation. Coloration de Nissl. Région des cellules pyramidales moyennes. Œdème marqué des corps cellulaires, portant surtout sur la région supra-nucléaire. Refoulement de la substance chromidiale à la base, où s'agglomèrent les blocs chromatiques. Quelques cellules atrophiées et hypercolorées ont un aspect presque pycnotique (b). Apparition de cellules en bâtonnet (c). En a, cellule pyramidale à peu près normale.*

observées chez un lapin sacrifié mourant au dix-septième jour d'inoculation. On voit combien les corps cellulaires sont œdématisés, spécialement dans la région supra-nucléaire. La substance chromidiale est refoulée vers la base de la cellule, comme le nucléole et le noyau. Les blocs chromatiques sont d'ailleurs agglomérés, et à contour très imprécis. On dirait que toute cette substance chromidiale s'est réfugiée le plus loin

possible de la méninge, comme si les bacilles de Koch et leurs poisons, qui y sont abondants, étaient les agents de la chromatolyse.

Quelques cellules conservent malgré tout un aspect à peu près normal, garantie contre les erreurs de technique. D'autres cellules éparses présentent un type différent d'altération moins fréquente, consistant en une atrophie du corps cellulaire. La cellule hypercolorée se rétracte, et prend un aspect presque pycnotique. On voit d'autre part apparaître quelques cellules en bâtonnet. Mais il y a lieu de noter en ce point l'absence de multiplication de corpuscules satellites.

Au total, qu'il s'agisse de phénomènes nécrotiques à un stade plus ou moins avancé, ou qu'il s'agisse d'atrophie cellulaire, on voit que les cellules pyramidales sont le siège d'une dégénérescence grave. Si les lésions sont plus marquées dans la couche des cellules pyramidales moyennes, elles existent aussi dans les couches profondes, comme nous l'avons déjà vu pour la microglie. D'autre part, il n'y a pas de corrélation topographique entre l'importance des lésions méningées et l'intensité de l'atteinte des cellules neuro-ganglionnaires.

2° MÉTHODE DE BIELSCHOWSKY. — Cette méthode nous a fourni des renseignements très précieux, car elle apporte elle aussi la preuve des lésions précoces. En effet, notre figure 10, représentant la couche des cellules pyramidales moyennes au niveau de l'écorce pariétale, chez un lapin au sixième jour d'inoculation, montre déjà des lésions importantes. Les cellules neuro-ganglionnaires présentent des signes nets de fibrolyse. C'est surtout la région périnucléaire qui est atteinte. Le fin réseau endocellulaire de neurofibrilles a disparu entièrement. La cellule prend un aspect rétracté, craquelé de fruit sec, et le contour polycyclique, festonné, de la marge des corps cellulaires, est caractéristique de la lésion. Les fibrilles sont remplacées par des granulations irrégulières, qui se disposent inégalement à la périphérie de la cellule. Quelques cellules plus atteintes encore sont en voie d'atrophie.

Malgré la précocité de l'atteinte neuro-ganglionnaire, et sa généralisation aux stades plus avancés de la maladie, il y a lieu de remarquer qu'il n'y a pas de lésion constatable au niveau du réseau fibrillaire amylinique, dont l'imprégnation reste très régulière. Les fibres tangentielles radiaires ne montrent aucune altération notable.

3° MÉTHODE DE MANN. — Elle ne nous a pas permis de découvrir d'inclusions oxyphiles.

Le tronc cérébral.

Nous avons aussi examiné le tronc cérébral par la méthode de Nissl. Nous y avons constaté d'une part une méningite basilaire, d'autre part des lésions variables d'épendymite, étendues au plancher du quatrième ventricule.

Ces lésions épendymaires nous semblent responsables des dégénérescences des divers noyaux bulbaires. Ces noyaux se trouvant immédiatement au contact de l'épendyme ou de la couche gliale sous-épendymaire, toute altération juxta-épendymaire retentit fatalement sur les noyaux sous-jacents.

Nous n'avons pu observer de prédominance sur l'un de ces noyaux. Les cellules nerveuses montrent des lésions variables de pycnose ou de liquéfaction cellulaire. La névroglie et surtout la microglie sont en multiplication. On observe des infiltrats désignés tacitement sous le nom de nodules névrogliques, qui sont en réalité des amas de microgliocytes.

Les lésions ne sont jamais suffisamment intenses pour amener une disparition complète des cellules nerveuses, que l'on retrouve toujours en nombre sensiblement normal.

D. — RECHERCHE DES BACILLES DE KOCH SUR COUPES

Cette recherche a été extrêmement facile, et toujours faite avec succès sur toutes nos coupes. La technique que nous avons employée est cependant des plus simples. Nous la résumons rapidement.

La coupe, soigneusement déparaffinée, est colorée pendant une heure à froid au Ziehl, dont nous rappelons la composition :

Fuchsine	1 gr.
Alcool absolu	10 —
Eau phéniquée à 5 %	90 —

Après lavage rapide, on procède à la décoloration du fond, par la méthode de Borrel, qui consiste à alterner l'action de l'alcool et d'une solution de chlorhydrate d'aniline à 1 %, contenus dans un flacon compte-gouttes. On verse alternativement l'un ou l'autre de ces liquides, jusqu'à obtention d'une teinte rosée de l'ensemble de la coupe, ce qui demande environ une heure.

On procède alors à la coloration du fond par un bleu de méthylène léger :

Bleu de méthylène.....	0,50 gr.
Alcool absolu	10 —
Eau phéniquée à 5 %.....	90 —

Action à peu près instantanée. Laver, déshydrater à l'alcool. Eclaircir au xylol et monter au baume.

Ce procédé n'est certainement pas le meilleur. Il a pour lui sa facilité extrême, mais les préparations pâlissent trop rapidement. Toutefois, il nous a toujours tellement bien réussi, que nous n'avons pas voulu le changer.

Nous avons dit plus haut ce que nous avons constaté au sujet des particularités tinctoriales des bacilles de Koch contenus dans les coupes de système nerveux : dyschromatophilie relative, et disparition beaucoup plus rapide de la coloration de ces bacilles que de ceux contenus dans d'autres tissus. Nous n'y reviendrons pas.

Ce que nous pouvons affirmer, c'est que sur toutes nos coupes fraîchement colorées, nous avons trouvé des bacilles, quelle que fût la date d'inoculation de l'animal. Dans les méningites récentes, deux, quatre, six jours, il arrivait que nous fussions obligée de parcourir un certain nombre de champs microscopiques avant de trouver quelques unités bacillaires. Il semble que le nombre des bacilles devienne plus considérable à mesure que progresse la maladie, car sur les cerveaux de nos derniers lapins survivants, nous avons parfois un tel foisonnement de bacilles qu'il eût fallu en compter 50 à 60 par champ.

Le *siège* de ces bacilles a toujours été le même. Nous en avons régulièrement trouvé partout où pénètre le liquide céphalo-rachidien : méninges, ventricules, plexus choroïdes; partout où se trouvent des amas lymphocytaires, et rien que là. Les gaines périvasculaires en contenaient parfois un grand nombre, et nous en avons décelé tout aussi bien dans les manchons lymphocytaires entourant les capillaires pénétrant dans le tissu nerveux. Par contre, nous n'en avons jamais trouvé un seul dans la substance cérébrale pure, malgré toute la minutie de nos recherches.

Ces notions acquises appellent un certain nombre de commentaires :

POURQUOI LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE EST-ELLE SI GRAVE ?

Parce qu'il se produit précocément des lésions, visibles non seulement sur la méninge, mais qui s'étendent en profondeur, lésions atteignant les cellules nobles, comme le tissu interstitiel, augmentant régulièrement d'intensité et aboutissant à une nécrose progressive, diffuse et étendue.

Quelle est la cause de ces lésions ?

Il semble qu'il faille abandonner définitivement l'hypothèse de troubles compressifs dus à l'infiltration cellulaire de la méninge. Si cette explication était valable, il y aurait une étroite juxtaposition des zones ménigées infiltrées et des territoires neuro-ganglionnaires plus atteints, ce qui n'est pas. S'il est vrai que les afflux microgliaux sont plus marqués aux points où l'épaississement ménigé est le plus marqué, il n'en reste pas moins que, du point de vue morphologique seul, les altérations des microgliaocytes sont aussi marquées à distance qu'au voisinage de la méninge. Quant aux lésions des cellules pyramidales, nous avons vu qu'elles en sont indépendantes.

D'autre part, ces réactions si nettes de la microglie prouvent bien que la compression est loin de jouer un rôle capital dans l'acuité du processus. On sait, en effet, que la compression à elle seule ne provoque aucune mobilisation de la microglie. On connaît, à ce sujet, les expériences de Mir qui, ayant injecté à l'animal de la paraffine dans la cavité crânienne, ne constata aucune altération microgliale. Pour qu'une réaction survînt, il fallait qu'au cours de l'expérience un traumatisme, même minime, se produisît. Cela juge la question.

Enfin, il n'y a pas lieu de croire que les réactions microgliales et autres relèvent de lésions vasculaires. Si, en effet, nous avons constamment observé des périvascularites intenses, par contre, l'ensemble des vaisseaux restait perméable, et nous croyons que ces lésions vasculaires sont trop peu accusées pour qu'on puisse leur imputer à la fois les diverses lésions histologiques neuro-interstitielles, et l'encéphalomalacie tellement marquée, que nous avons signalée plus haut comme une des caractéristiques macroscopiques, observées sur cerveaux de

lapins morts après un certain temps d'inoculation (douze à dix-huit jours).

Si la compression et les troubles vasculaires n'ont qu'un rôle accessoire dans la production des lésions, il faut bien admettre que celles-ci résultent de l'action plus ou moins directe du bacille de Koch sur les centres nerveux. Mais nous avons vu que les bacilles de Koch ne se trouvent jamais dans la substance cérébrale. Les lésions profondes ne peuvent donc être causées que par une action à distance du bacille de Koch, qui reste cantonné dans la méninge, les ventricules et les manchons périvasculaires. Force est donc d'admettre que les poisons issus des corps bacillaires diffusent à travers le cerveau tout entier, et par cette imprégnation quasi totale, amènent des désordres progressifs, mais rapides, des cellules qu'elles acheminent vers la nécrose ou l'atrophie.

Or, on conçoit que toute atteinte des cellules nerveuses, surtout au niveau du bulbe, revête une gravité exceptionnelle. Si l'on comprend qu'un organe étendu comme le poumon, atteint par les mêmes toxines bacillaires, puisse permettre une longue survie, même s'il est le siège de gros désordres anatomiques, parce que les parties saines peuvent suppléer à l'insuffisance des parties voisines, au contraire, au niveau de l'encéphale, et plus encore des noyaux bulbaires, aucune compensation n'est possible. La spécialisation si marquée des cellules nerveuses rend leur atteinte pathologique irrémédiable. Les lésions, comme nous l'avons dit, étant diffuses, étendues et régulièrement progressives, la maladie acquiert très vite un caractère fatal.

Si donc un traitement, quel qu'il soit, doit avoir quelque chance d'aboutir, il faut de toute nécessité qu'il soit appliqué de très bonne heure. *Principiis obsta*. La précocité dans l'intervention est, évidemment, un facteur capital, et nous aurons à revenir sur cette question dans notre prochain chapitre.

*
**

En résumé, l'ensemble de nos recherches nous mène aux conclusions suivantes :

L'hypertension intra-cranienne et les phénomènes de compression ne jouent qu'un rôle de second plan dans le mécanisme de la mort par méningite tuberculeuse.

L'étude des réactions, de nature toxi-infectieuse, ne doit pas être

conduite avec des poisons artificiellement extraits du bacille de Koch, mais au moyen des bacilles eux-mêmes vivants et virulents, introduits dans la cavité sous-arachnoïdienne.

Le cerveau ne possède, à l'égard des bacilles de Koch, aucun pouvoir destructeur, pas plus *in vivo* qu'*in vitro*. Tout au plus diminue-t-il leur pouvoir tinctorial habituel.

La méningite tuberculeuse expérimentale est des plus faciles à réaliser. Elle réussit toujours même *avec des doses infinitésimales de bacilles*, à condition que ceux-ci soient d'une virulence suffisante.

La méningite expérimentale s'accompagne de lésions nettes précoces (sixième jour) et profondes, qui portent à la fois sur la microglie d'Hortega et les cellules nerveuses de la corticalité et du tronc cérébral.

Les bacilles se rencontrent aisément sur les coupes récemment colorées, au centre de tous les infiltrats leucocytaires, mais jamais au cœur de la substance cérébrale, dépourvue de leucocytes.

La nécrose des cellules neuro-ganglionnaires orientée vers les amas bacillaires semble le fait de leurs toxines, qui diffusent assez profondément. La précocité des lésions dans un tissu fragile, où les suppléances sont irréalisables, explique le caractère fatal de la méningite et la nécessité d'un traitement précédant la destruction cellulaire.

QUATRIÈME PARTIE

TRAITEMENT

SOMMAIRE. — *Caractère fatal de la maladie. — Les nombreuses médications proposées. — L'allergine ; son principe. — Les 15 cas guéris par l'allergine. Ce ne sont pas de simples rémissions. — Mécanisme de l'action de l'allergine. Elle provoque une autosérothérapie. Pourquoi la sérothérapie équine n'a pas encore réussi. Nécessité absolue d'un traitement précoce. — Sa technique.*

HISTORIQUE

Il est banal de dire qu'un diagnostic de méningite tuberculeuse équivaut à une condamnation à mort. Il est banal d'affirmer l'inaction de la thérapeutique sur une affection dont on a pu dire qu'elle constituait une « des hontes ou des tristesses de la médecine ». L'abondance même des palliatifs proposés pour remédier à la méningite tuberculeuse prouve leur inefficacité, si bien que le premier mouvement à l'annonce d'une guérison est de l'imputer à une erreur de diagnostic.

Notre tableau synoptique final prouve cependant qu'il en est d'authentiques, mais la contre-partie est lamentable. Nous voulons dire que la proportion des sujets guéris par rapport aux cas mortels est si infime, qu'elle ne compte pour ainsi dire pas. M^{lles} Herben et Asserson évaluent à 4500 le nombre des enfants au-dessous de quinze ans, mourant annuellement en Amérique de méningite tuberculeuse. Afin de chiffrer exactement cette proportion, nous nous sommes adressée à la Section d'Hygiène de la Société des Nations, dont le service statistique est admirablement fait, et qui nous a répondu par l'envoi du travail du docteur Rosenfeld.

L'auteur, en 1926, a évalué les décès survenant annuellement en Europe, par tuberculose méningée, à plus de 100.000. Si l'on multiplie ce chiffre par 4, puisque la population du vieux continent n'est que le quart de celle du globe, et par le nombre d'années écoulées depuis qu'on sait chercher le bacille de Koch dans le liquide céphalo-rachidien, on arrive à la notion effarante que les cas de guérison précités ne sont que la 200.000^e partie des cas mortels... Il faut donc en revenir à l'opinion de Billiet et Barthez, et décréter que la méningite tuberculeuse demeure une affection inexorable.

Mais est-ce une raison pour abandonner la lutte ?

Aucun médecin digne de ce nom ne le pense; en sorte qu'à côté des médications sans valeur scientifique proposées le plus souvent par un entourage affolé, et dont la liste va croissant tous les jours, nous pouvons citer les suivantes qui paraissent avoir à leur actif quelques succès :

MÉDICATIONS CHIMIQUES. — Malgré des essais multiples, elles se sont avérées bien impuissantes. Janssen, il est vrai, dit avoir guéri une méningite avec l'iodure de potassium, mais les bacilles n'ont pas été trouvés. Pitfield aurait eu un succès avec l'uroformine. Mais ce résultat demeure erratique. Quant aux injections colloïdales intra-rachidiennes, elles n'ont jamais connu que des échecs.

MÉDICATIONS MÉCANIQUES. — Elles ont été inspirées par cette idée théorique que la compression exercée sur les centres nerveux par un liquide céphalo-rachidien hypertendu et toxique, devait être la cause de la mort des malades atteints de méningite tuberculeuse. Cette conception avait d'ailleurs été celle de Quinke, pour qui la ponction lombaire répétée avait un caractère initialement thérapeutique.

L'idée était d'autant plus séduisante que l'on assiste ordinairement à une détente de certains signes, et en particulier de la céphalée, après soustraction de liquide céphalo-rachidien, en cas de méningite. Cette détente n'est d'ailleurs que momentanée, ce qui ne nous étonne pas, car nous avons exposé plus haut les raisons pour lesquelles la compression nous paraît n'être qu'un facteur secondaire de gravité. Quoi qu'il en soit, les premiers cas heureux furent d'abord celui de Riebold, en 1906, qui, au cours de 24 ponctions successives, enleva jusqu'à 574 centimètres cubes de liquide, puis, l'année suivante, celui de Rumpel. En 1917, Grote obtint deux guérisons après 12 ponctions dans un cas, et 9 dans l'autre.

Plus récemment encore, Barber, en 1920, et Koch, en 1925, obtinrent

également des succès, mais depuis lors, bien que cette méthode soit systématiquement employée dans beaucoup d'hôpitaux étrangers, nous n'avons vu signaler aucun cas heureux relevant de son seul emploi.

Tilli, imitant l'autosérothérapie de Gilbert, de Genève, fit à deux malades, outre des ponctions lombaires répétées, des injections de leur liquide céphalo-rachidien et les guérit.

En France, Ramond et François, utilisant la pneumo-séreuse, auraient obtenu des prolongations telles de leurs malades, qu'ils considèrent leurs résultats comme très encourageants; mais depuis leur communication, la méthode ne semble pas avoir fait ses preuves. Sharp et Affleck disent bien avoir guéri ainsi trois malades, mais ces cas restent douteux, en l'absence du constat bactériologique. Par contre, Jacobaeus dit n'avoir obtenu aucun succès.

La même idée de décompression et de soustraction de liquide céphalo-rachidien a été reprise avec une technique différente : celle de la trépanation décompressive avec ou sans drainage, qui semble n'avoir aucune guérison à son actif (si l'on en excepte les deux cas de Stiles), bien qu'elle ait été souvent essayée, surtout en Allemagne. Les cas dont parle Foerster ont trait à des formes localisées, différentes par conséquent, de celles que nous envisageons.

Quant aux méthodes chirurgicales, elles ont complètement échoué jusqu'ici.

MÉTHODES ANTITUBERCULEUSES DITES SPÉCIFIQUES. — Le traitement spécifique antituberculeux devait être d'autant plus largement tenté que la méningite, par son incurabilité, pouvait être une démonstration d'efficacité fort précieuse de la méthode. Aussi les essais dans cette voie ont-ils été multiples.

Castaigne et Gouraud auraient obtenu une guérison par les corps immunisants de Spengler, lesquels, on le sait, sont très voisins de la tuberculine, par les réactions qu'ils provoquent.

Peola préconise le sérum de Maragliano, mais son cas guéri n'avait pas présenté de bacilles de Koch à l'analyse. Le même doute plane sur le cas de guérison par le vaccin de Friedmann rapporté par Oppenheim.

Le seul traitement spécifique qui vaille d'être retenu est celui par la tuberculine. S'il a été assez peu pratiqué en France, il a, par contre, donné lieu à des essais intéressants à l'étranger. Dès 1912, Brooks, Tyrel et Gibson publient un cas favorable. En 1915, Bacigalupo, comme l'avait fait Starck en 1905, utilise la tuberculine par la voie intra-rachidienne,

et obtient 2 guérisons sur 3 cas traités, en opposition avec Neumann, qui, sans nier la méthode, déclare, deux ans plus tard, n'avoir obtenu que deux améliorations passagères sur huit cas.

En 1926, Neidhart guérit un jeune garçon de douze ans par des ponctions lombaires répétées (10) et 3 injections rachidiennes de 0 mgr. 5 de tuberculine, diluée dans 20 centimètres cubes de sérum physiologiques. La même année, Wiese voit tous les signes méningés disparaître en vingt-quatre heures chez une fillette de dix ans à localisations bacillaires multiples, après une injection intra-rachidienne d'un milligramme de tuberculine.

Enfin, en 1930, Selter obtient la guérison d'un enfant de vingt mois après six injections lombaires de tuberculine.

La méthode de Paunndorf (applications cutanées de T. A. de Koch sur scarifications) a été également essayée, notamment par Gehrke, mais nous ne connaissons aucun cas favorable.

Il est donc probable que la tuberculine, dont l'utilisation, étant donné sa réputation et la qualité de son auteur, a dû être considérable, n'a donné qu'une infime proportion de succès.

MÉDICATIONS DIVERSES. — Tout récemment, Scorcu, parlant surtout des enfants, a préconisé les injections de sang, et si possible de lait maternel, auxquels il ajoute l'eurotropine *per os*. Il dit avoir ainsi guéri 5 enfants sur 6; mais nous ne pouvons faire sérieusement état que d'un seul cas avec bacilles qu'il ait publié en détail.

Reste la Rœntgenthérapie profonde qui, à beaucoup près, a fourni les résultats les plus intéressants. On connaît, en effet, la belle statistique récente de von Bokay qui, sur 17 cas traités, a guéri 5 sujets. Cette proportion retient évidemment toute l'attention et appelle d'autres essais.

L'auteur pense que la Rœntgenthérapie agit en luttant contre les phénomènes inflammatoires, compressifs *locaux* qui, d'après lui, seraient la cause de la mort, et il conclut que cette thérapeutique ne peut agir que sur les altérations locales, plus ou moins constructives, tandis que sur les formes exsudatives diffuses resteraient irrémédiablement mortelles.

Quoi que l'on puisse penser de l'exactitude de ces théories, un fait est un fait, et les cas signalés restent des plus intéressants.

Le pronostic lamentable de la méningite tuberculeuse va-t-il donc changer ? Le malheureux praticien aura-t-il autre chose que de pieux mensonges à débiter, pour soutenir le moral des familles éplorées ?

Nous le croyons, car, outre les faits impressionnants de von Bokay, il vient récemment de s'en produire d'autres qui sont de nature à transformer nos vieilles conceptions.

En voici l'exposé :

En 1927, entre à l'hôpital Laënnec, dans le service du docteur A. Jousset, une malade porteuse d'un syndrome méningé, dont la nature est précisée par une série d'analyses du liquide céphalo-rachidien, y démontrant la présence du bacille. Elle est, sans conviction d'ailleurs, traitée par l'allergine injectée sous la peau, et l'on assiste à une résurrection progressive dont le détail a été publié par l'auteur et Périsson (1).

En 1928 entrait, dans le même service, une jeune fille de dix-huit ans, atteinte de la forme classique de méningite, partout décrite par les pédiatres. La présence des bacilles est prouvée à diverses reprises par l'examen bacilloscopique et même par l'inoculation au cobaye. Après des circonstances dramatiques, cette enfant guérit et est surveillée pendant plus de quatre années consécutives, au cours desquelles se confirme sa guérison intégrale (2).

Enfin, en 1929, un malade de ville guérissait à son tour.

Se départissant de sa réserve habituelle, le docteur Jousset se décidait alors à publier ces trois cas, qu'il n'hésitait plus à attribuer à l'action de l'allergine, plutôt qu'à de simples coïncidences. Sans doute, l'allergine lui donnait-elle dans toutes les autres formes de tuberculose, dans les localisations très objectives de la pathologie externe, des résultats frappants par leur rapidité et leur netteté, très supérieurs à ceux que pouvaient donner des méthodes similaires; mais aucun cas n'avait la valeur décisive et démonstrative de l'action de l'allergine, apportée par la guérison d'une méningite tuberculeuse; d'où l'importance capitale de cette communication. Comment, en effet, peut-on prouver l'efficacité d'une thérapeutique en général ?

Il existe deux moyens chez l'homme :

Le premier est d'ordre statistique. Ce procédé est inapplicable à la tuberculose, dont les aspects sont trop polymorphes, dont les localisations, la profondeur, sont si variables qu'il n'est pas possible de les grouper en série homogène, en sorte qu'on en est réduit à un morcellement tel des espèces cliniques, que cette pulvérisation aboutit à une suppression de la force de toute statistique, qui réside dans la masse et le nombre.

(1) JOUSSET (A.) et PÉRISSE : *Soc. méd. des Hôpit.*, 27 mai 1929.

(2) JOUSSET (A.) : *Soc. méd. des Hôpit.*, 24 juin 1932.

Le second consiste à utiliser chez l'homme une affection unique, mais justement réputée incurable. C'est le cas de la méningite tuberculeuse qui, depuis longtemps, a été considérée comme le test par excellence de l'efficacité d'une méthode nouvelle, puisque, livrée à elle-même, elle ne guérit presque jamais. Il est certain que le moindre succès dans de telles conditions a de la valeur.

Or, depuis cinq ans, les faits ont apporté cette démonstration cherchée.

L'allergine.

En effet, depuis la communication initiale de l'auteur en 1929, à ces 3 cas s'en sont ajoutés 12 autres, où la certitude scientifique a été établie par la bacilloscopie, parfois par la bacilloscopie et l'inoculation au cobaye.

La multiplicité de ces faits interdit donc de les attribuer au seul hasard et de parler de coïncidence. La médication doit y être pour quelque chose, quelque sceptique que l'on soit.

Qu'est donc cette médication ? qu'est-ce que l'allergine ?

Comme l'a indiqué l'auteur à diverses reprises (1), elle consiste en un phosphatide extrait de bacilles tuberculeux spéciaux, sélectionnés, dont la caractéristique est la solubilité.

Ces bacilles sont stérilisés sans heurt au moyen d'essences, et sans la brutalité de la chaleur. L'auteur utilise même les très basses températures. Enfin, l'extraction elle-même se fait au moyen de procédés mécaniques puissants, mais sans adultération chimique, qui permettent d'éliminer les substances parasites.

Le produit ainsi obtenu jouit de trois propriétés essentielles qui la différencient des préparations similaires et notamment de la tuberculine avec laquelle on a voulu la confondre :

Nature colloïdale (dialyse impossible) ;

Thermolabilité ;

Toxicité et pouvoir allergisant chez l'animal sain.

Nous ne connaissons aucun produit de cet ordre qui soit doué de cet ensemble de propriétés, notamment de celle qui consiste à éveiller l'allergie chez l'animal sain, que l'on croyait jusqu'ici réservée au seul bacille.

(1) *Pr. méd.*, 16 mars 1929.

Monde méd., n° 779, 1930.

Cette propriété est de même si remarquable, que l'auteur n'a pas hésité à caractériser la dite substance par ce nom d'allergine.

On voit que, par cet ensemble, l'allergine s'apparente avec les toxines vraies et se différencie profondément de la tuberculine, dont elle n'est qu'une parente lointaine, tuberculine qui n'a rien de commun avec les véritables toxines.

L'allergine injectée sous la peau à dose thérapeutique produit :

Une réaction *locale*, comme le font toutes les substances émanées du bacille de Koch ;

Une réaction fébrile *générale* très variable, dont l'intensité semble liée au nombre et à l'étendue en surface des foyers, comme à la résistance générale du malade. Les sujets peu atteints, à bonne résistance, font de fortes réactions ;

Une réaction *focale*, plus intéressante que les précédentes, qui est à la base des effets bienfaisants du traitement, et peut également renseigner quand on hésite à rattacher telle ou telle lésion à la tuberculose, car elle est pathognomonique.

C'est, nous venons de le dire, par son action que se produit l'effet heureux du traitement. En effet, chaque injection va, même à distance, réveiller tous les foyers tuberculeux où qu'ils siègent, et les congestionner, pendant un délai oscillant de dix à quarante-huit heures, exaspérant les troubles imputables à ces foyers et faisant croire au médecin inexpérimenté que la maladie est aggravée. « ... Fouettés par l'allergine, les foyers se réveillent et, dans le concert général, donnent leur note individuelle ; le pulmonaire tousse et crache, le laryngé devient aphone, le lupique rougit. Tous les malades sentent leur lésion : malaise heureusement passager, souvent à peine ressenti, mais qui témoigne de l'effort évolutif des foyers, tendance heureuse, effort voulu qui est à la base de la médication... »

C'est cette réaction de foyer, si précieuse du point de vue doctrinal qui, à notre avis, est la source des effets bienfaisants de la médication, en ce sens que, de cette congestion réactionnelle, naît une mobilisation des antigènes du foyer, certainement très supérieurs en qualité, aux antigènes artificiels, même les meilleurs.

De cette mobilisation, prouvée par l'étude de la floculation de Vernes, méthode toximétrique par excellence, qui montre toujours une accentuation du chiffre du photomètre après injection d'allergine chez un tuberculeux résistant, résulte une réponse d'anticorps de qualité, que prépare l'organisme, à chaque sollicitation. Ces anticorps désintoxiquent progres-

sivement l'économie, en sorte que, d'après cette théorie, l'allerginisation revenait à faire une sorte d'*autosérothérapie* antitoxique, avec les toxines naturelles des foyers tuberculeux.

Une seule condition est indispensable pour la réussite de ce programme, c'est l'allergie du malade, allergie ou résistance suffisante pour entamer cette lutte, allergie dont on pourra juger par les épreuves classiques à la tuberculine et par les moyens cliniques.

RÉSULTATS. OBSERVATIONS DE MÉNINGITES GUÉRIES

Voici venir maintenant les observations des 15 malades atteints de méningite tuberculeuse, confirmée par la présence de bacilles de Koch, qui ont été guéris par l'allergine. Nous remercions ici bien vivement les 12 médecins qui ont envoyé ces observations et ont ainsi contribué à former un faisceau de *quinze* guérisons, dont il n'existe pas d'exemple dans la science pour l'auteur d'aucune autre méthode.

OBSERVATION I (D^r ANDRÉ JOUSSET.)

M^{me} M..., âgée de trente et un ans, est entrée à Laënnec le 30 septembre 1927, souffrant d'une céphalée violente, accompagnée de vomissements. Le début de ces troubles s'était fait d'une façon assez brusque deux jours auparavant : bien portant la veille, elle s'était réveillée le matin, souffrant d'un mal de tête qui n'avait pas tardé à devenir extrêmement pénible.

Lors de son entrée à l'hôpital, on était immédiatement frappé par l'abattement de la malade, par le déplaisir évident avec lequel elle se prêtait à l'examen. Il fallait insister pour vaincre sa somnolence, et pour obtenir d'elle des réponses d'ailleurs parfaitement lucides; elle accusait surtout une céphalée intense et généralisée et des douleurs dans les membres inférieurs, un peu plus marquées du côté droit. En même temps, elle présentait des vomissements faciles et en fusée. L'examen ne montrait pas de contracture évidente et la malade restait étendue sur le dos, sans tendance à la position en chien de fusil, mais il existait un peu de raideur de la nuque et un signe de Kernig léger. Il n'y avait pas de paralysie des membres et les réflexes tendineux étaient tous conservés, quoique très faibles. Les réflexes cutanés étaient normaux, et on ne notait aucun trouble à la sensibilité objective, en dehors d'une certaine hyperesthésie cutanée. Aucun trouble cérébelleux. La raie méningitique était facile à mettre en évidence.

Cinq jours après l'entrée de la malade à l'hôpital, apparut un strabisme interne de l'œil gauche, traduisant une paralysie de la sixième paire de ce côté.

La température, très irrégulière, était au voisinage de 39° le premier jour; mais elle ne tarda pas à descendre et oscilla, sans aucune régularité, entre 37 et 38°. Le pouls était en rapport avec la température, et la respiration ne présentait pas d'anomalie.

C'est la ponction lombaire, pratiquée le 1^{er} octobre, qui permit le diagnostic de méningite tuberculeuse. Elle ramena un liquide céphalo-rachidien clair, contenant 0 gr. 71 d'albumine, un grand nombre de cellules, dont 25 % de polymorphonucléaires, 75 % de lymphocytes et de rares bacilles de Koch granuleux.

Aucun élément clinique ne permettait, en effet, cette conclusion. En dehors d'une ménopause précoce à l'âge de vingt-cinq ans, l'examen le plus attentif et l'interrogatoire le plus minutieux ne décelaient rien de spécial, en tout cas aucun stigmate, aucun antécédent de tuberculose. Cependant, le début brusque des troubles qui avait motivé l'hospitalisation de la malade avait été précédé de deux épisodes pathologiques récents, dont le dernier remontait au mois d'avril de la même année. Une ponction lombaire, pratiquée en ville, avait montré une hémorragie méningée, en retirant un liquide sanglant, avec 1 gr. 30 d'albumine et 0 gr. 22 de sucre. La lymphocytose n'avait pas été notée, et les bacilles de Koch n'avaient pas été recherchés. Mais la réaction de Wassermann aurait été positive dans le liquide céphalo-rachidien, si bien qu'un traitement arsenical avait été prescrit après cet incident de courte durée qui avait permis la reprise rapide de ses occupations habituelles. En tout cas, au cours des nombreuses ponctions faites dans le service, le Wassermann se montra constamment négatif dans le liquide sous-arachnoïdien, comme dans le sérum sanguin.

Le diagnostic de méningite tuberculeuse étant assuré par la présence de bacilles de Koch, un traitement par l'allergine fut institué : il consista d'abord en injections intra-rachidiennes, pratiquées de trois en trois jours, à la dose de 0 mgr. 25, 0 mgr. 50, 0 mgr. 25, puis en injections sous-cutanées de plus en plus espacées, à la dose de 0 mgr. 25 seulement, en raison de la violence des réactions provoquées. La première injection fut suivie d'une réaction générale importante avec ascension thermique à 39°, et d'une réaction focale également marquée, avec exagération de la céphalée, surtout du côté gauche, et des vomissements, agitation et même délire onirique léger. La raideur musculaire fut augmentée avec tendance à la position en chien de fusil, et les réflexes tendineux, qui étaient plutôt faibles, furent nettement exagérés. Cette réaction, tant focale que générale, ne fut que de courte durée, et fit place à une rapide amélioration. Tous les troubles subjectifs et objectifs ne tardèrent pas à rétrocéder. Trois semaines après son entrée à l'hôpital, la malade pouvait s'asseoir sur son lit, faire sa toilette elle-même et manger seule. Le signe de Kernig avait presque complètement disparu. La paralysie du moteur oculaire externe gauche résista plus longtemps, et ce n'est qu'au bout de deux mois que la motilité de l'œil gauche redevint à peu près normale.

Un examen des yeux, pratiqué à plusieurs reprises, montra l'absence de toute stase papillaire.

L'amélioration clinique progressa de pair avec l'amélioration des troubles humoraux ; mais ceux-ci ne suivirent pas la même marche ascendante.

C'est ainsi que le 27 janvier, quatre mois après le début de l'affection, le liquide céphalo-rachidien renfermait encore 0 gr. 44 d'albumine par litre, et 29 leucocytes par millimètre cube, sans aucun bacille de Koch décelable.

La malade fit ainsi un premier séjour de six mois à l'hôpital, qu'elle quitta le 7 avril 1928, en apparence guérie. Seule subsistait une certaine instabilité thermique telle, que la température ne descendait presque jamais au-dessous de 37°, atteignant et dépassant même quelquefois 38°.

Revenue chez elle, elle reprit ses occupations de secrétaire, chargée de réunir des dossiers pour la confection d'affiches, et fut capable de les remplir nor-

malement pendant une période de six mois. Brusquement, dans la nuit du 19 au 20 octobre 1928, elle fut prise de céphalée violente, bientôt suivie de vertiges et de vomissements. Une amie, venue la voir le lendemain, la trouva dans un tel état qu'elle la conduisit immédiatement à l'hôpital. La malade présentait alors une somnolence encore plus marquée que la dernière fois et avoisinant le coma. L'examen montrait un léger Kernig et un nystagmus vertical persistant. La température oscillait autour de 39°. Le liquide céphalo-rachidien était clair, renfermait une quantité notable d'albumine et de cellules, dont 37 % de polynucléaires et 63 % de lymphocytes, avec *plusieurs paquets de bacilles de Koch*. Un nouveau traitement par l'allergine fut pratiqué; les injections furent cette fois uniquement sous-cutanées, et faites à la dose de 0 mgr. 50, à des intervalles de plus en plus éloignés, de quatre jours d'abord, puis de dix, quinze et vingt jours. Elles provoquèrent les mêmes réactions que la dernière fois et furent encore suivies d'une amélioration rapide des signes cliniques. Quinze jours après la première injection, la somnolence avait à peu près disparu, et la température était descendue au voisinage de 37°. Deux ordres de signes étaient alors devenus manifestes: des troubles de l'équilibre, tels que la malade ne pouvait se tenir debout et marcher sans s'accrocher aux meubles, et des troubles de la parole d'ordre aphasique, très marqués au début, et ne permettant aucune conversation. Ces troubles s'atténuaient lentement et progressivement. Seuls persistaient des séquelles d'aphasie de Wernicke, surtout évidentes avec la fatigue d'un examen prolongé. Il lui arrivait alors de ne pas trouver ses mots, et de se tromper dans l'exécution d'ordres un peu compliqués; la lecture était également difficile. Tous ces troubles agaçaient la malade et lui arrachaient des récriminations, comme il est habituel aux aphasiques. La guérison paraissait à ce moment assez complète pour que nous l'autorisions à quitter l'hôpital en mars 1929. L'état organique était excellent, il n'y avait plus de fièvre, la malade avait engraisé de huit kilos. Seule persistait une légère leucocytose du liquide céphalo-rachidien.

Nous la perdions alors de vue, mais apprenions qu'elle vivait oisive en Bretagne, sans y prendre de précautions particulières. Le déclin de ses facultés, déjà observé au moment de son départ de Laënnec, lui interdisait tout travail actif. Elle se contentait d'une vie végétative peu fatigante.

Ce calme, qui devait durer dix-sept nouveaux mois, était bien suspect. Aussi ne fûmes-nous pas étonnés de la revoir une troisième fois à Laënnec, en juillet 1930, à l'occasion d'une crise nouvelle. Nous étions alors frappés de son déclin intellectuel, consistant en amnésie, accompagnée d'une sorte d'euphorie calme et résignée, confinait à l'hébétude, et qui en faisait plus une infirme, une débile, qu'une véritable malade. De caractère facile, répondant aux questions avec un rire marqué de niaiserie, elle occupait toutes ses journées à une pseudo-lecture du journal, donnant l'impression que provoquent certains paralytiques généraux non démentiels.

Cependant, quelques poussées de température attiraient de temps à autre notre attention et nécessitaient des injections d'allergine, dont l'efficacité, il faut le reconnaître, devenait de moins en moins nette.

Cet ultime séjour à l'hôpital devait durer encore sept mois, traversé de crises fébriles courtes, avec polyurie sans glycosurie, et de phases soporeuses avec céphalée, de troubles visuels légers, sans œdème papillaire, qui renaient rapidement dans l'ordre. Mais survenait une déchéance progressive: la malade semblait dans une cachexie marquée et mourait silencieusement le 7 février 1931.

L'AUTOPSIE, qui ne révélait rien de saillant dans l'ensemble des viscères, ne montrait qu'un fait intéressant : l'existence d'un gros tubercule fibro-caséux, de la taille d'un noyau de cerise occupant la totalité de l'hypophyse, d'où on pouvait énucléer un magma rempli de bacilles de Koch.

LES COUPES de la tumeur y décelaient des lésions évidentes de tuberculose avec cellules géantes.

TABLEAU DES EXAMENS DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Date des ponctions	Nageotte	Lymphos p. 100	Polys p. 100	Albumine	Bacilles de Koch	Cobaye
I. 1 ^{er} octobre 1927....	++	75	25	0,70	+	0 (cuti+)
II. 27 janvier 1928.... (Départ.)	29	—	—	0,44	0	—
III. 19 octobre 1928....	++	63	37	—	++	—
IV. 13 mars 1929..... (Départ.)	4,6	—	—	—	0	—
V. 29 juillet 1930....	—	Rares.	—	—	0	0
VI. 13 septembre 1930..	24	71	29	0,22	0	00
VII. 22 janvier 1931....	33	89	11	0,22	0	—
VIII. 4 février 1931.... (Mort, 7 février 1931.)	25	83	17	0,88	0	0

REMARQUES. — Nous n'avons pas fait figurer ici la température qui, sauf au moment des poussées, a été celle d'une tumeur cérébrale, donc des plus irrégulières et dont on ne peut tirer aucun enseignement.

En résumé, cette observation I est celle d'un tuberculome cérébral dont toutes les poussées aiguës ont été maîtrisées par l'allergine, mais qui, en fin de compte, a fait mourir la malade après deux ans.

Le tableau qui précède montre à l'évidence l'avirulence pour le cobaye du liquide céphalo-rachidien, malgré la certitude de la tuberculose des centres et la supériorité de la baccilloscopie sur l'inoculation dans certains cas.

OBSERVATION II (D^r ANDRÉ JOUSSET).

M^{lle} V... (L.), âgée de dix-huit ans, couturière, est entrée à l'hôpital Laënnec le 19 octobre 1928, parce que, depuis deux jours, elle souffrait d'une céphalée violente, accompagnée de vomissements et de constipation. D'ailleurs, elle se sentait déjà fatiguée et sans appétit depuis plusieurs semaines et avait eu, à la fin du mois d'août, une éruption nodulaire sur les membres, dont la description rappelle celle de l'érythème noueux.

A son entrée, c'est une jeune fille d'assez bonne apparence, bien qu'amaigrie. Elle se mobilise assez facilement dans son lit et ne présente qu'une légère raideur dans les mouvements de flexion de la tête, mais sans Kernig. Les

réflexes sont normaux; le pouls est régulier et en concordance avec la température, qui oscille très irrégulièrement entre 37°5 et 40°. Il n'existe aucun délire, aucun signe pulmonaire.

Peu à peu, les signes méningés se précisent, et huit jours après le début, la raideur et le signe de Kernig sont manifestes, la céphalée s'accuse et l'anorexie est absolue. Enfin apparaissent une paralysie de l'oculo-moteur externe droit et une paralysie faciale gauche. La cuti-réaction est fortement positive. Le liquide céphalo-rachidien, retiré au cours de plusieurs ponctions successives, est un liquide trouble, d'aspect comparable à de l'eau de savon, contenant une forte proportion d'albumine et un grand nombre de cellules, parmi lesquelles les polynucléaires sont très prédominants; et même à la quatrième ponction pratiquée le 31 octobre, le liquide ne renferme que des polynucléaires, avec quelques paquets de bacilles de Koch, groupés par trois ou quatre éléments. La réaction de Wassermann est négative.

Le traitement a consisté en quatre injections intra-rachidiennes d'allergine, aux doses progressives de 0 mgr. 1, 0 mgr. 25, 0 mgr. 50 et 0 mgr. 50 (soit 1/10^e, 1/4, 1/2, 1/2 cc.), faites de trois en trois jours. A part la première, ces quatre injections n'ont été suivies d'aucune réaction douloureuse, mais elles ont provoqué de fortes réactions thermiques aux environs de 39 à 40°.

Le 2 novembre, deux semaines après son entrée à l'hôpital, la malade, inerte, geignante, inconsciente, recroquevillée en chien de fusil, véritablement moribonde, est emmenée par sa famille, qui désire la voir mourir chez elle.

Un mois et demi plus tard, le 15 décembre 1928, nous sommes stupéfaits de la voir réapparaître à l'hôpital. Nous apprenons qu'on s'est contenté de lui faire des injections de morphine. Son état est le même qu'à son départ; mais l'impossibilité dans laquelle elle se trouve de tolérer le moindre aliment l'a conduite à une maigreur squelettique. Une nouvelle ponction lombaire décèle une formule leucocytaire analogue à celle des précédents examens, avec de rares bacilles de Koch. On profite du séjour de la malade à l'hôpital pour lui faire trois injections d'allergine : une intrarachidienne de 0 mgr. 25, les deux autres sous-cutanées de 0 mgr. 50 et 0 mgr. 75. Toutes sont suivies de violentes réactions thermiques.

La malade retourne une deuxième fois chez elle à la fin du mois de décembre, avec une température de 40°3, un pouls incomptable, un état général déplorable.

Tout semblait terminé et mal terminé, lorsque nous apprenons par hasard, trois mois plus tard, le 4 avril 1929, que la jeune fille, en bonne santé, se trouvait à l'hôpital Saint-Joseph, dans le service du docteur Leuret, pour y faire soigner ses jambes. Elle s'était peu à peu rétablie quelques jours après avoir quitté définitivement notre service.

Grâce à la complaisance du docteur Leuret, nous pouvions l'examiner et constatons que tous les troubles antérieurs, les signes paralytiques de la base, la raideur musculaire, avaient disparu. La jeune fille ne se plaint plus de céphalée : très présente, très gaie, elle a retrouvé l'intelligence, l'appétit et l'entrain d'autrefois. Elle se remue facilement dans son lit et répond en souriant à toutes nos questions. C'est une véritable résurrection.

Il ne subsiste, du tableau pathologique impressionnant auquel nous avons assisté, que deux particularités : une amyotrophie considérable, non douloureuse, généralisée, mais surtout nette aux membres; et une rétraction tendineuse des fléchisseurs des jambes, déterminant une attitude vicieuse en

flexion des membres inférieurs, impossible à corriger. L'aspect est vraiment celui d'une polynévrite, d'autant plus que les réflexes tendineux, bien que présents, sont très faibles. Seul le réflexe achilléen gauche est nettement conservé; il est même polykinétique, et il existe une ébauche de clonus du pied.

Une ponction lombaire, faite le 30 avril 1929, a retiré un liquide céphalo-rachidien absolument normal à tous les points de vue. Il n'existait plus à ce moment la moindre séquelle. C'était donc la *restitutio ad integrum*, la guérison parfaite. Et cependant, le cobaye inoculé au commencement de la maladie, fin octobre 1928, devait se tuberculiser lentement, avec des lésions minimes, mais des plus nettes : ce cobaye mourait en six mois.

Depuis son départ de l'hôpital, il y a quatre ans, cette malade n'a présenté aucune manifestation inquiétante. Nous l'avons revue récemment et n'avons relevé chez elle aucune séquelle nerveuse. Non seulement elle a pu reprendre son existence passée, mais même se marier, devenir enceinte et accoucher d'un enfant parfaitement normal, qu'elle a nourri partiellement (tous événements qui témoignent d'une résistance bien remarquable).

REMARQUES. — Cette observation est la plus convaincante de toutes au point de vue de l'efficacité de l'allergine, car c'est après plusieurs récidives suivies de traitement que le succès a été obtenu. Disons toutefois que le bacille générateur de la méningite devait être atténué, puisque le cobaye lui-même en a peu souffert.

Notons également la solidité de la guérison de cette malade, qui a été suivie plus de quatre ans, s'est mariée, a eu un enfant, l'a nourri et qui, malgré de nombreuses fatigues, se porte toujours bien. Il est vrai que chez elle la guérison anatomique a été parfaite, comme l'a fait voir l'examen réitéré de son liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATION III (D^r PÉRISSON).

M. V..., bijoutier, âgé de trente-six ans, a été examiné pour la première fois au milieu du mois de janvier 1929. Il était entré à la maison de santé de la rue Boileau, où son médecin l'avait envoyé avec le diagnostic d'encéphalite léthargique. Il présentait alors, en effet, une somnolence tellement marquée qu'elle éveillait immédiatement l'idée de ce diagnostic.

Mais, à vrai dire, le début de l'affection s'était fait d'une façon très insidieuse et lente. Un interrogatoire très minutieux permettait difficilement d'assigner une date précise au début clinique. Il y avait plusieurs mois déjà, presque une année, que le malade souffrait de violentes céphalées. Une fois même, aux environs du mois de juin 1928, une crise de céphalée, plus prolongée que d'habitude, s'était compliquée de vomissements et une diplopie s'était installée pendant plusieurs jours. Dans la suite, les maux de tête avaient continué à se montrer par crises de plus en plus rapprochées, le malade s'était mis à maigrir et son état mental s'était altéré. Il était devenu apathique, s'intéressant moins à sa profession; puis cette apathie s'était transformée en lassitude et bientôt en une véritable somnolence : le malade, constamment fatigué, avait fini par garder le lit.

Il était somnolent ; mais on parvenait assez facilement à obtenir de lui des réponses relativement sensées. Cependant, il présentait une certaine désorientation dans l'espace et dans le temps, et quelques idées délirantes. Son délire était un délire onirique tranquille et doux, sans la moindre réaction violente, et s'accompagnait d'une fabulation importante. Les signes méningés étaient assez frustes : le sujet avait eu quelques vomissements en jet, non précédés de nausées, une constipation opiniâtre, un certain degré de contracture, avec un peu de raideur de la nuque et un très léger signe de Kernig. On était frappé également par un hoquet persistant, dont la constatation avait semblé un élément de plus en faveur du diagnostic d'encéphalite léthargique. Par ailleurs, les réflexes tendineux étaient exagérés, surtout du côté gauche, où ils étaient polykinétiques, avec un clonus du pied bilatéral, sans signe de Babinski. On ne notait aucun trouble sensitif ni cérébelleux. Les pupilles, égales, réagissaient bien à la lumière et à l'accommodation. On notait un léger nystagmus vertical du côté droit, dans les mouvements d'élévation forcée du regard. Un examen pratiqué par le docteur H. Lagrange ne révélait aucune anomalie du fond d'œil. Le malade présentait de l'incontinence sphinctérienne. Sa température était à peine au-dessus de la normale, oscillant entre 37°3 et 37°8, avec un pouls régulier et de rapidité normale.

Il s'agissait en somme d'un sujet fatigué, somnolent et délirant, dont l'affection n'était devenue inquiétante qu'après une lente évolution de plusieurs mois. Rien, dans l'examen du malade ni dans ses antécédents, ne permettait de faire le diagnostic de méningite tuberculeuse. Il avait bien perdu un frère de tuberculose pulmonaire cinq ans auparavant, mais lui-même n'avait jamais présenté le moindre signe d'une localisation bacillaire quelconque.

La ponction lombaire retirait un liquide xanthochromique, présentant une tension de 55 au manomètre de Claude dans la position assise, tension tombée à 25 après soustraction de 15 centimètres cubes de liquide. Ce liquide, examiné par M^{lle} Cottin au laboratoire de la maison de santé, présentait un petit filament fibrineux après quelques instants de repos, contenant 1 gr. 20 d'albumine, 0 gr. 25 de sucre par litre, 381 cellules par millimètre cube, dont 83 % de lymphocytes, 16 % de polynucléaires et 1 % de cellules endothéliales ; réaction de Pandy fortement positive ; réaction de Weichbrodt faiblement positive ; la réaction du benjoin colloïdal, par le procédé des six tubes, montrait une précipitation dans le tube 5 seulement ; la réaction de Wassermann négative (de même que dans le sérum sanguin). Enfin, et surtout, on trouvait des bacilles de Koch réunis en amas de 2 à 3 éléments.

LE TRAITEMENT consistait en injections d'allergine faites uniquement par la voie sous-cutanée, à des intervalles de trois jours, puis d'une semaine, et à des doses progressives de 0 mgr. 25, 0 mgr. 50, 0 mgr. 75, 1 milligramme et même 1 mgr. 50. Les premières injections amenèrent de faibles réactions générales, avec une ascension thermique à 38° seulement, et des réactions focales beaucoup plus importantes ; en particulier, il y eut une exagération considérable du délire, le sujet se voyant un jour volant en avion au-dessus de l'Océan vers l'Amérique, se croyant le lendemain au mariage d'un oncle (mariage qui avait été célébré en réalité onze ans auparavant). En même temps, il y eut une accentuation du hoquet et de la contracture, et on vit apparaître une inégalité pupillaire avec mydriase du côté gauche. Cette réaction ne fut d'ailleurs que de courte durée et, au bout d'une quinzaine de jours, une détente se dessina, qui aboutit rapidement à une amélioration considérable.

Les signes méningés disparurent les premiers; la somnolence s'atténua; les idées délirantes s'effacèrent, mais le sujet garda longtemps le souvenir des hallucinations de son délire qu'il croyait avoir réellement vécu et, par contre, il ne conservait pas la mémoire des faits exacts survenus pendant cette phase de sa maladie. L'incontinence sphinctérienne persistait aussi assez longuement.

Le traitement par l'allergine fut continué à raison d'une injection par semaine, et chaque injection fut suivie d'une très faible réaction thermique, d'une certaine nervosité et d'une réapparition de l'inégalité pupillaire, le tout durant vingt-quatre à quarante-huit heures. Le sujet devint capable de se lever et de faire quelques pas dans sa chambre. Une nouvelle ponction lombaire, pratiquée le 6 février 1929, montrait un liquide clair, présentant une tension de 30 dans la position assise, contenant encore 0 gr. 85 d'albumine, 252 éléments par millimètre cube, dont 10 % de polynucléaires et 90 % de lymphocytes, une réaction de Pandy très positive et des bacilles de Koch réunis en amas de 2 à 3 unités.

Peu à peu, le malade retrouva ses forces et quitta la maison de santé presque guéri en apparence, deux mois seulement après le début du traitement. Une dernière ponction lombaire, faite le 12 mars, montrait cependant l'existence d'une très légère réaction méningée avec un seul paquet de bacilles. Le traitement par l'allergine fut donc continué sans interruption à la dose d'un milligramme tous les dix jours. La plupart des troubles disparurent. La céphalée cessa. Cependant, il y avait persistance de crises de hoquet, ainsi qu'exagération des réflexes tendineux. D'autre part, le sujet présentait des troubles mentaux caractérisés par de l'indifférence et du puérilisme.

A partir de l'été de 1930, il a présenté à diverses reprises des crises pendant lesquelles il devenait incapable de se tenir debout, tombant dès qu'il n'était plus soutenu, et les troubles mentaux s'accroissaient, accompagnés d'idées délirantes multiples et variables, de céphalée légère, de nausées, de rares vomissements. Au cours de ces crises, on a pu constater un accès d'épilepsie faciale droite et deux accès d'aphasie de Wernicke, tout à fait transitoires, s'effaçant sans laisser de traces en quelques instants.

Ces crises ont présenté une durée variable d'un à deux mois en moyenne, séparées par des rémissions plus prolongées. Malgré tout, il y a eu continuation du traitement par l'allergine. Une seule ponction lombaire a été à nouveau pratiquée au début de l'année 1931 et a montré des anomalies analogues à celles fournies par le dernier examen de liquide céphalo-rachidien (hyperalbuminose supérieure à 1 gramme, leucocytose de 200 éléments par millimètre cube, prédominance marquée des lymphocytes, absence des bacilles, lesquels, en somme, n'ont pas reparu pendant le traitement par l'allergine.

Cette évolution semble avoir été celle d'une néoformation cérébrale. Finalement s'est installée une parésie spasmodique des quatre membres, prédominant surtout aux membres inférieurs et du côté droit, accompagnée d'une accentuation progressive des troubles mentaux. Le puérilisme a évolué vers le gâtisme, avec alternatives d'excitation psychique, avec gaieté déplacée, et de phases de dépression avec crises de pleurs non motivées. L'incontinence sphinctérienne est apparue, bientôt suivie d'eschares de la région sacrée, et le malade a fini par succomber à une broncho-pneumonie terminale le 2 septembre 1931, sans qu'aucune constatation nécropsique ait pu être pratiquée.

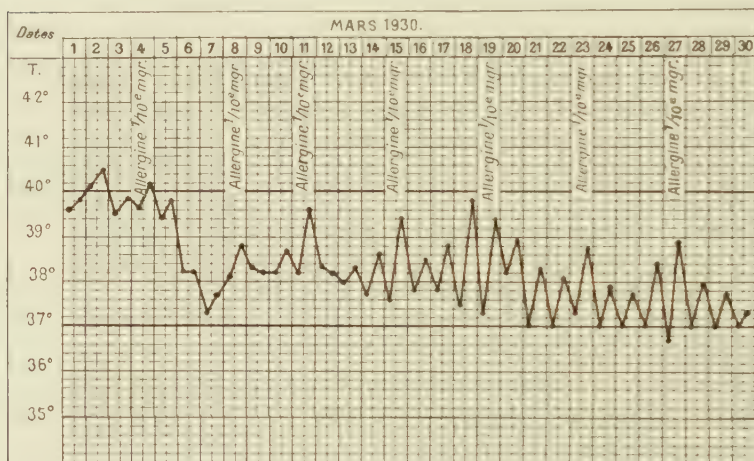
OBSERVATION IV

(due à l'obligeance des docteurs REMIGNARD, de Dinan,
et PLAYOUST, de Dol-de-Bretagne).

Il s'agit d'une fillette de dix ans, qui a commencé sa maladie le 25 février 1930, par un peu de fatigue, avec un gros accès de fièvre et des vomissements.

Le 27 février, la rougeur de la gorge fait penser à une angine banale, mais le 3 mars surviennent, en présence du docteur Legrand, appelé en consultation, un mélange d'agitation et d'inconscience, accompagnées de signes qui rendent indiscutable le diagnostic de méningite : léger strabisme, raideur de la nuque, ébauche de Kernig.

Une ponction ramène un liquide hypertendu, très clair, chargé de lympho-



OBSERVATION IV

cytes. On y trouve deux ou trois bacilles acido-résistants, ayant l'allure du bacille de Koch.

Le 4 mars, état stationnaire. Consultation des docteurs Remignard, de Dinan, et Playoust, de Dol-de-Bretagne. Les signes de méningite étant au complet, on pratique alors une injection sous-cutanée d'1/10^e de milligramme d'allergine.

Le 5, aucun changement dans l'état de l'enfant, qui est très agitée et pousse des cris inarticulés.

Le 6, légère détente, diminution de la raideur de la nuque.

Le 7, l'enfant commence à suivre les mouvements, sourit, montre la langue au commandement, et commence à tourner spontanément la tête.

Le 8, injection de 1/10^e de milligramme d'allergine.

Le 9, la malade soulève la tête facilement et prononce péniblement, mais distinctement, le nom de son médecin. Elle sourit encore.

A dater de ce jour, l'amélioration ne fait que s'accroître. On peut dire qu'on assiste à une véritable résurrection. Tous les symptômes rétrocedent progressivement : d'abord la raideur de la nuque, le Kernig, le strabisme, les signes pupillaires, les contractures des pieds. Seule persistera longtemps la raie méningitique.

A dater du 15 mars, la malade s'alimente à peu près normalement et se lève le 16. Depuis le début de la maladie jusqu'au 18 mars, l'intestin ne fonctionnait qu'avec lavements. Les selles deviennent alors quotidiennes et spontanées.

Par mesure de prudence, les injections d'allergine sont continuées, toujours à la même dose, à intervalles de plus en plus éloignés, pour ne cesser que le 18 juin. A cette date, la dernière injection d'allergine ne donne plus qu'une réaction insignifiante.

En mars 1933, l'enfant a un excellent état de santé.

REMARQUES. — On notera ici la petitesse des doses employées et le caractère immédiat des résultats obtenus.

OBSERVATION V

(transmise par le Dr VERHAEGHE, de Vieux-Condé [Nord]).

M^{lle} L..., cinq ans, sans antécédents familiaux ou personnels, à part un érysipèle à l'âge de deux ans, habituellement gaie et bien portante, devient triste et anorexique vers le milieu de juin 1930.

Le 28 juillet, elle se plaint de la tête, a un vomissement avec ascension thermique à 38°, et somnole.

Le 30 juillet, on constate, outre une céphalée persistante, une légère raideur de la nuque, accompagnée de signe de Kernig. L'enfant ne s'alimente plus et somnole presque continuellement.

Le 31 juillet, une ponction lombaire fournit un liquide clair, contenant 52 éléments par millimètre cube, dont 90 % de lymphocytes et 10 % de polynucléaires. Albumine, 0,40; chlorures, 7 gr. 28. Pas de germes à l'examen direct. On pense à une réaction lymphocytaire bénigne, mais l'état de l'enfant restant stationnaire, une nouvelle ponction lombaire est faite le 4 août et le docteur Crampon, médecin des hôpitaux, attaché à l'Institut Pasteur de Lille, y découvre cette fois *quelque bacilles de Koch*, avec la même formule leucocytaire qu'au premier examen.

Dès le lendemain 5 août, on injecte 40 centimètres cubes de sérum de Jousset sous la peau. Etat stationnaire.

Le 8 août, 1/8^e de milligramme d'allergine est injecté par la voie sous-cutanée. Une amélioration sensible se fait sentir dès le lendemain. Les symptômes méningés sont en régression. La raideur de la nuque diminue et l'enfant, très présente, demande à s'alimenter.

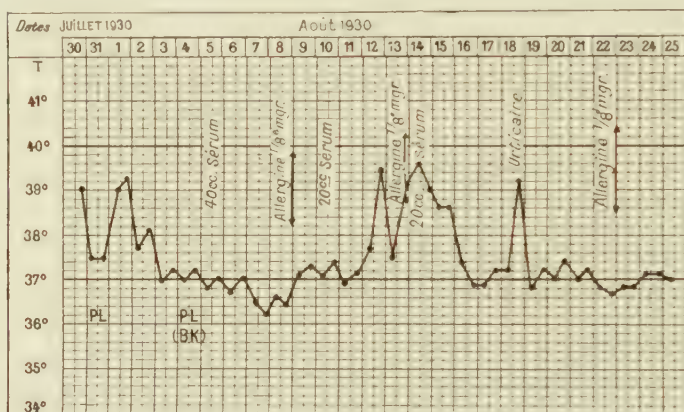
Le 10 août, injection de 20 centimètres cubes de sérum de Jousset.

Le 13 août, injection sous-cutanée de 1/8^e de milligramme d'allergine et, le lendemain, encore 20 centimètres cubes de sérum.

Les progrès sont alors manifestes. Plus de raideur de la nuque; plus de céphalée. La température est redevenue normale; le pouls oscille entre 80 et 100. De petits incidents sériques : urticaire et arthralgies, amènent quelques clochers

thermiques, mais sans reprise des signes méningés, et durent jusqu'au 17 août, date à laquelle le Kernig commence aussi à disparaître, tandis que l'appétit est excellent. La réflectivité est normale.

Par mesure de prudence, on continue le traitement par l'allergine jusqu'au 10 octobre, à la dose de 1/4 de milligramme toutes les semaines. Les dernières piqûres ne donnent d'ailleurs plus aucune réaction. L'enfant commence à se lever vers le 20 septembre 1930. Elle ne présente aucune séquelle nerveuse.



OBSERVATION V

L'intelligence est parfaitement conservée, sans aucun trouble de la mémoire. A la fin d'octobre, soit trois mois après le début apparent de la maladie, la guérison est complète, avec excellente reprise du poids.

« La malade, revue plus de deux ans et demi après, est en parfaite santé (mars 1933).

REMARQUES. — Résultat magnifique, où il est permis de se demander si la sérothérapie n'a pas légèrement contribué à la guérison.

OBSERVATION VI

(due à l'obligeance du D^r TURMANN, de Vincennes).

Le 10 décembre 1930, dans la matinée, je suis appelé auprès d'une fillette de seize ans, l'enfant J..., à Fontenay-sous-Bois, qui se plaint d'une céphalée intense.

Cette céphalée sus-orbitaire et occipitale, que rien n'a calmée, date de trois jours. Dans la nuit du 7 au 8 décembre, l'enfant a eu des vomissements à type cérébral. La constipation est absolue depuis le 8 décembre. Confirmant l'im-

pression fâcheuse de cette triade symptomatique, l'attitude en chien de fusil, la photophobie sont caractéristiques. La raideur de la nuque est très accusée et les moindres mouvements de la région réveillent de vives douleurs occipitales. La recherche du signe de Kernig est positive. L'état de contracture se révèle encore par le signe de Brudzinski et la rétraction du ventre en bateau.

Les réflexes tendineux, rotuliens et achilléens, sont très légèrement exagérés. Hyperesthésie cutanée. Pas de troubles vaso-moteurs; les pupilles sont inégales et réagissent paresseusement à la lumière. Il n'y a pourtant pas de nystagmus, de diplopie ou de strabisme. La photophobie, intense, rend d'ailleurs cet examen difficile. Pas de troubles sphinctériens.

Mais il faut signaler une micropoly-adénopathie généralisée, avec deux grosses masses ganglionnaires à la partie moyenne de la chaîne jugulaire. Elle a le volume d'une noix et daterait de trois mois.

A l'examen de la gorge: amygdales normales, pas d'angine.

La température est à 37°5 seulement et le pouls, bien frappé et régulier, à 86. La petite malade, amaigrie, le teint terreux, répond avec peine aux questions qu'on lui pose.

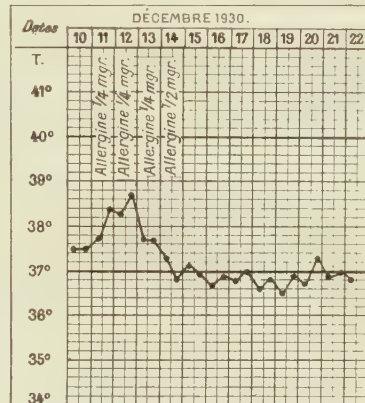
TRAITEMENT. — Glace sur la tête, potion toni-cardiaque, calmants. Toutefois, l'enfant est prostrée, refuse de manger. La ponction lombaire montre un liquide clair, très fortement hypertendu, sans coagulum fibrineux visible. A la cellule de Nageotte, on dénombre 290 éléments par millimètre cube, dont 30 % de polynucléaires et 70 % de lymphocytes. Il existe en outre :

NaCl	7,30 gr.
Albumine	0,75 —
Glucose	0,82 —

L'autoculture du liquide à 37° a donné un résultat négatif, après quatre jours d'observation. A l'examen direct, présence de *bacilles de Koch*. Réaction de Bordet-Wassermann négative. Température à 37°6. Pouls irrégulier à 100.

Le 11 décembre au matin, la céphalée est un peu moins vive depuis la ponction lombaire. La constipation est toujours très opiniâtre. Mêmes signes méningés que la veille. Température à 37°7. Prostration. A 18 heures, même état. Sur les indications du professeur Jousset, appelé en consultation, je fais une injection de 1/4 de milligramme d'allergine à la face externe de la cuisse. Glace sur la tête, potion toni-cardiaque.

Le 12 décembre, à huit heures du matin, profond est notre étonnement, quand nous pénétrons dans la chambre de la petite malade. L'enfant est assise sur son lit pour nous montrer qu'elle peut faire ce qui était impossible la veille. Dans cette position assise, les jambes peuvent être allongées presque complètement. La raideur de la nuque s'est atténuée très sensiblement. La



OBSERVATION VI

céphalée a beaucoup diminué, la photophobie a presque disparu. L'enfant a eu une selle spontanée hier soir et une ce matin. L'injection d'allergine n'a provoqué qu'une faible réaction locale et la température n'est montée qu'à 38°3.

20 heures. Etat encore amélioré. On injecte un nouveau quart de milligramme d'allergine. Température, 38°7.

Le 13 décembre à 20 heures, l'enfant a dormi normalement, ne se plaint plus de céphalée. Il persiste de la raideur de la nuque et du Kernig. Température, 37°7. L'adénite cervicale gauche a diminué de volume. Injection de 1/4 de milligramme d'allergine.

Le 14 décembre, 20 heures. Il n'y a plus de fièvre. L'enfant est gaie, le facies bien meilleur, mais il persiste de la raideur de la nuque et du Kernig. La ponction lombaire montre un liquide clair, hypertendu, mais beaucoup moins que lors de la première ponction. Au laboratoire du professeur Jousset, qui a tenu à faire lui-même cet examen, on retrouve encore des bacilles de Koch au microscope. On réinjecte de l'allergine (1 demi-milligramme).

Le 15 décembre. Etat sensiblement normal. Plus de raideur de la nuque, mais il persiste une certaine gêne à l'extension complète de la jambe sur la cuisse. L'enfant s'est levé pour aller au water-closet.

Du 16 au 26 décembre. Aucun trouble nerveux. L'adénite se résorbe progressivement.

Le 26 décembre. 1 demi-milligramme d'allergine.

Le 28 décembre. L'enfant fait sa première sortie.

Le 29 décembre. Un examen complet du système nerveux ne montre rien d'anormal. L'adénite est presque complètement résorbée.

5 mars. L'enfant part à la campagne en parfait état.

Aux dernières nouvelles (février 1933), la situation est excellente.

REMARQUES. — Plusieurs remarques s'imposent ici :

1° L'importance des doses employées, qui contraste avec la petitesse de celles de l'observation IV, en sorte qu'il est bien difficile d'en tirer un enseignement sur la posologie en général.

2° L'effet immédiatement produit sur la courbe thermique.

3° L'existence simultanée de foyers tuberculeux extra-méningés avec bon état général.

4° L'heureux effet produit non seulement sur la méningite, mais sur ces foyers par le traitement allerginique.

OBSERVATION VII

(due à l'obligeance du Dr LANCET, d'Ardres).

M^{lle} P... (S.) est âgée de dix-sept ans. Ses antécédents héréditaires sont excellents. Elle a un frère et trois sœurs, dont l'une a un lupus de la face. Rien de notable n'est à signaler pendant son enfance. Vers l'âge de quinze ans, au cours d'une croissance rapide, son médecin la soigne pour une lésion du sommet pulmonaire gauche, avec un léger fléchissement de l'état général, qui s'arrange par le repos. En juillet 1930, elle maigrit. En août, ictère catarrhal

apyrétique. L'appétit disparaît totalement. L'asthénie, l'amaigrissement deviennent considérables. La température, cependant, est normale. L'examen somatique est négatif. L'état s'aggrave assez brusquement le 29 novembre. La malade devient somnolente, présente de l'incohérence verbale, ne reconnaît plus son entourage.

Je la vois pour la première fois le 1^{er} décembre : tout espoir semblait perdu. L'émaciation, la dénutrition sont extrêmes. L'aspect est léthargique : paupières ptosées, pupilles dilatées, rigides, facies immobile. Aucune parole, aucun mouvement. Respiration suspirieuse. Pouls, 120 ; température, 38°5. La langue et les lèvres sont sèches. L'haleine est acétonémique. Pas de sucre urinaire, traces d'albumine. Kernig. La tension fémorale (le biceps flotte dans le brassard du Pachon) est de 9 1/2-5, avec un indice oscillométrique de 1.

Ponction lombaire le 4 décembre. L'analyse du liquide céphalo-rachidien montre un liquide clair, un culot de centrifugation assez important. Albumine, 0,60. Sucre normal. Examen direct et Gram ; quelques hématies, assez nombreux lymphocytes, pas de microbes. Col. Ziehl, après centrifugation : présence de bacilles de Koch.

A partir du 3 décembre, il sera fait 15 unités d'insuline quotidiennes pendant vingt jours. Le traitement par l'allergine est institué le 9. La première injection de 1/8^e de milligramme détermine une réaction assez vive, quoique bien supportée (39°4 dans la soirée). Seconde injection de 1/4 de milligramme le 11. Le surlendemain, détente légère, déglutition plus facile. Pouls, 100 ; température, 38°.

Le 18 décembre, allergine : réaction vive, nuit agitée.

Le 20, pouls, 80 ; la température est aux environs de 37°5, pendant une semaine.

Le 30, allergine.

Le 31, pouls, 68 ; température, 37° le matin, 37°2 le soir. L'allergine sera injectée tous les quinze à vingt jours. A ma piqûre du 11 février, la température est pour la première fois au-dessous de 37°.

Chaque injection déclenche un palier d'amélioration très nette. Parallèlement aux signes capitaux du pouls et de la température que je viens de noter, c'est le retour des réflexes pupillaires, le réveil de la lucidité, de l'intelligence, de la parole, de la mémoire. La ration alimentaire devient substantielle. La mine est reposée et souriante. A ma dernière visite, la jeune fille se lève, marche seule, peut se livrer à de menus travaux de couture : elle renaît à la vie.

En mars 1933, cette jeune fille est en bonne santé.

OBSERVATION VIII

(due à l'obligeance du D^r VASLIN, de Saint-Denis).

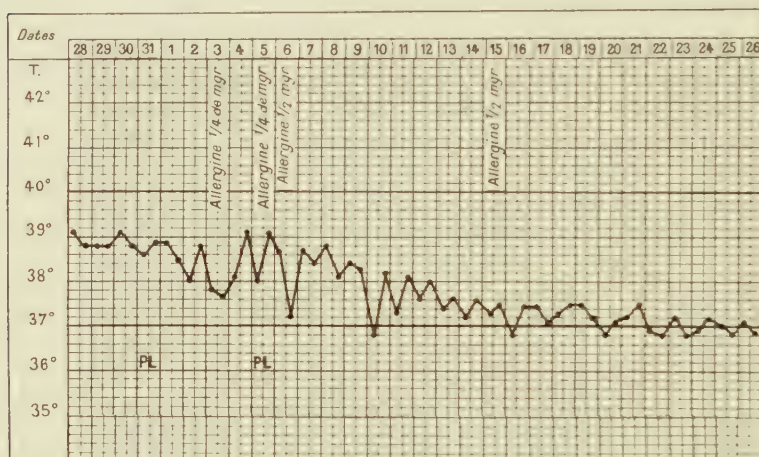
M^{me} J..., vingt-huit ans, ordinairement bien portante, mariée, ayant un enfant vivant en bonne santé, n'ayant jamais eu de fausse couche, commence à se plaindre, vers le 23 décembre 1930, de maux de tête persistants, de fatigue générale, de manque d'appétit. Elle continue néanmoins son travail d'usine jusqu'à la fin de la semaine. Le 27 décembre, elle se couche avec des douleurs lancinantes dans toute la tête et la nuque. La température est de 39°.

Le 28 au matin, la malade est couchée, abattue et semble souffrir violemment de la tête. Un examen complet ne permet pas de poser un diagnostic ferme. Il peut s'agir d'une « grippe ». Température, 39°1.

Lundi 29. Céphalée intense ; douleurs dans la nuque et le long de la colonne vertébrale. Photophobie légère ; raideur de la nuque, ébauche du signe de Kernig, tous signes incitant à penser à un syndrome méningé, et probablement à un début de méningite tuberculeuse, en raison des antécédents familiaux (mère morte de phtisie, deux frères morts en bas âge de méningite, l'un vers dix-huit mois, l'autre vers trois ans).

30 décembre. Disparition presque complète des symptômes observés la veille.

31 décembre. Aggravation de l'état de la malade. A l'examen, réapparition



OBSERVATION VIII

et augmentation de tous les symptômes de l'avant-veille avec apparition d'une « raie méningitique bien marquée ». Le docteur Burnouf, de Saint-Denis, appelé en consultation, pense aussi à une méningite tuberculeuse et fait une ponction lombaire. Nous décidons de tenter le traitement du professeur Jousset par l'allergine.

2 janvier. Même état aggravé : hyperesthésie, contracture des muscles de la nuque, céphalée violente, Kernig très positif, vomissements toute la journée, agitation presque continuelle, photophobie, constipation. Insomnie.

Résultat de la ponction lombaire : 196 éléments par millimètre cube, dont 98 % de lymphocytes et 2 % de polynucléaires. Albumine, 1 gr. 90 ; sucre, 0 gr. 42. Pas de bacilles de Koch, ni d'autre germe.

3 janvier. Début du traitement par l'allergine. Injection sous-cutanée, sous la peau de la cuisse, de 1/4 de milligramme d'allergine.

4 janvier. Aucune modification.

5 janvier. Injection de 1/4 de milligramme d'allergine. Nouvelle ponction

lombaire. L'examen du liquide montre 92 % de lymphocytes, 8 % de polynucléaires. *La recherche du bacille de Koch est positive* : on trouve un paquet de bacilles de Koch très fins. Légère amélioration de l'état général.

6 janvier. Injection de 1 demi-milligramme d'allergine.

7 janvier. Amélioration très nette. La malade ne dort pas beaucoup mieux, mais ses moments de sommeil sont sans agitation. Elle souffre moins de la tête. Les vomissements ont cessé, et l'alimentation a été reprise avec prudence.

8 janvier. Grosse réaction au niveau de la troisième piqûre d'allergine.

9 janvier. Accentuation de l'amélioration de l'état général. La malade a pu s'asseoir avec deux oreillers pendant cinq minutes. Raideur de la nuque très diminuée. Kernig encore accentué. Constipation persistante.

10 janvier. Constipation ne cédant pas à une purgation et à deux lavements.

11 janvier. Selle spontanée abondante. A partir de ce jour, l'amélioration va aller en augmentant lentement et progressivement.

15 janvier. Injection de 1 demi-milligramme d'allergine, sans réaction locale vive.

22 janvier. Raideur de la nuque complètement disparue ; Kernig encore léger. Raie méningitique encore très apparente. La malade s'assied sur son lit.

26 janvier. Premier lever de la malade pendant cinq minutes.

30 janvier. Injection de 1/4 de milligramme d'allergine.

La malade se lève une grande partie de la journée et reste même debout une demi-heure environ. Il existe, à la station debout et à la marche, une très légère raideur des jambes.

1^{er} février. Première sortie de la malade.

OBSERVATION IX

(due à l'obligeance du D^r JOFFRION, de Melle [Deux-Sèvres]).

M. N., âgée de vingt-cinq ans, nous fait appeler le 12 mai 1931, parce qu'il ne peut plus marcher et éprouve de la douleur dans la tête, le cou et les reins.

Antécédents héréditaires : le père, deux frères et une sœur sont morts de tuberculose pulmonaire, un autre frère est actuellement gravement atteint.

Antécédents personnels : a fait normalement son service militaire, mais présente depuis trois ans des crises d'entérite assez fréquentes.

L'examen du 12 mai permet de constater une paralysie faciale supérieure droite (signe de Ch. Bell). Réaction méningée manifeste : raideur très accusée de la nuque, ébauche de Kernig. Troubles vaso-moteurs. Température, 38°5. Pouls régulier à 100.

13 mai. Aggravation. Céphalée, vomissements. Kernig. Impotence. Température, 39°5 ; pouls à 120. Une ponction lombaire est pratiquée et le liquide céphalo-rachidien, examiné au laboratoire départemental d'hygiène des Deux-Sèvres, révèle une forte lymphocytose avec de rares polynucléaires. Présence de bacilles de Koch. Albumine, 0 gr. 55. Sucre fortement diminué.

Le 14 mai, le malade est envoyé à l'hôpital, d'où il revient le 19 mai, avec un pronostic fatal à brève échéance. Il présente de la rétention d'urine, des troubles cardiaques ; il souffre beaucoup, mais a pourtant conservé sa lucidité. Température, 39°5.

Le 20 mai, injection sous-cutanée de 1/5^e de milligramme d'allergine. Sparto-campbre, matin et soir. Le lendemain, la température est à 40°.

Toute la semaine, même état faisant pronostiquer la mort pour le lendemain.

Le 26 mai. Diarrhée fétide. Un peu moins de contractures ; plus de rétention d'urine. Température à 38°. Injection sous-cutanée de 1/4 de milligramme d'allergine, suivie, seize heures plus tard, d'une grosse réaction, avec température à 40° et sensation de malaise violent.

Le 2 juin, amélioration. Le malade s'alimente un peu. Le signe de Kernig est très atténué et les battements cardiaques sont réguliers. Injection sous-cutanée de 1/3 de milligramme d'allergine, suivie, comme la précédente, seize heures plus tard, d'une forte réaction.

A partir de ce moment, le malade reçoit régulièrement, tous les dix jours, une injection de 1 demi-milligramme d'allergine. Chaque piqûre a été suivie, à une heure remarquablement fixe, d'une réaction toujours identique. L'amélioration s'est faite progressivement, les symptômes s'amendent peu à peu, sans qu'il fût possible d'attribuer la disparition de tel trouble à telle injection d'allergine.

Le 8 juillet, jour de la dernière injection, le malade ne souffrait plus du tout, marchait normalement, mangeait bien et commençait à reprendre du poids. Seul persistait le premier symptôme en date : la paralysie faciale, qui ne devait disparaître que trois mois plus tard.

Revu près de deux ans plus tard, N... est en très bonne santé et vit à la campagne d'une façon tout à fait normale.

OBSERVATION X

(due en partie à l'obligeance du Dr COTTU, ancien interne des hôpitaux de Paris).

M. L..., cultivateur, bien portant jusqu'à l'âge de dix-huit ans, est atteint, en 1926, de tuberculose pulmonaire gauche, nécessitant la création d'un pneumothorax. Soigné à Hauteville de septembre 1926 à mars 1927, il revient chez lui très amélioré et se remet à travailler un peu, tout en faisant entretenir son pneumothorax. A la fin de 1928, apparition de liquide hémorragique qui se résorbe, mais incomplètement, en quelques mois, sans atteinte de l'état général.

En août 1930, réapparition de la toux, de l'expectoration bacillifère, avec poussée évolutive constatée au niveau du poumon droit. Il repart en novembre à Hauteville, où on entreprend un traitement par les sels d'or, tout en continuant la collapsothérapie. Le malade reçoit 8 piqûres d'or, à raison d'une par semaine. Pendant ce temps, le malade maigrit et se sent très fatigué.

Au milieu de mars 1931, quelques heures après une insufflation de pneumothorax, il est pris subitement d'une céphalée intense, qui ne cède pas aux analgésiques habituels et s'accroît les jours suivants. On pense à une périmérite bacillaire débutante, et le père du jeune homme, appelé aussitôt, le ramène chez lui sans espoir.

Dès l'arrivée, vers le 22 mars, les signes méningés se précisent : la céphalée est très violente, gravative, paroxystique. La constipation est opiniâtre, les vomissements apparaissent. Le docteur Cottu, ancien interne des hôpitaux de Paris, qui voit le malade, constate de la raideur de la nuque, avec signe de Kernig léger, de la photophobie, de la douleur à la pression des globes oculaires, de la diplopie et du strabisme convergent de l'œil gauche. Le pouls est à 58, irrégulier. Une ponction lombaire est faite aussitôt. Elle donne issue à un

liquide clair, paraissant hypertendu, fortement coagulable, dans lequel on trouve, outre une réaction cellulaire assez marquée, avec 66 % de polynucléaires, quelques bacilles de Koch très fins et granuleux. Albumine, 0 gr. 88. Le 23 mars, le malade reçoit, par voie sous-cutanée, 1/8^e de milligramme d'allergine; le 24 mars, 1/4 de milligramme; le 25, 1 demi-milligramme; enfin, le 26, 3/4 de milligramme d'allergine. Dès la troisième piqûre survient une amélioration notable. La diplopie et le strabisme disparaissent, la céphalée diminue et le malade demande de lui-même à s'alimenter. Vu la difficulté d'être surveillé à la campagne, il se décide à entrer à Laënnec, dans le service du docteur Jousset, le 21 avril, c'est-à-dire environ un mois après le début des incidents méningés. A ce moment, la céphalée est légère, intermittente. Plus de vomissements ni de constipation. Le pouls est régulier à 100. La nuque est souple; les réflexes sont normaux aux membres supérieurs et aux membres inférieurs. Il en est de même du réflexe naso-palpébral. Les paralysies oculaires ont disparu. Toutefois, on note une légère congestion de la conjonctive du côté gauche, ainsi que de la mydriase. Il y a une certaine parésie du réflexe pupillaire à la lumière et à l'accommodation. Un examen de fond d'œil, pratiqué à cette époque, montre une stase papillaire surtout marquée à gauche. Evidemment, une ponction lombaire avait été pratiquée dès l'entrée dans le service. Liquide clair, contenant 171 éléments par millimètre cube, dont 8 % de polynucléaires, 92 % de lymphocytes. Albumine, 0,44. Présence de très rares bacilles. Une inoculation au cobaye est, bien entendu, pratiquée.

L'examen général du malade n'est intéressant qu'au point de vue pulmonaire. On note à gauche un hydropneumothorax, dont le niveau liquide remonte jusqu'à deux travers de doigt au-dessous de l'épine de l'omoplate. A droite, infiltration de tout le lobe supérieur avec caverne sous-claviculaire. Expectoration abondante, fortement bacillifère (24 bacilles de Koch par champ).

Vu l'évidence du diagnostic, aucun autre examen sérologique n'est pratiqué à cette époque. Le malade reçoit régulièrement tous les quatre jours, depuis le début de la maladie jusqu'à la fin d'avril, une injection sous-cutanée de 1/4 de milligramme d'allergine, puis la même dose toutes les semaines. Les réactions consécutives à chaque piqûre vont en s'atténuant, et l'amélioration progresse d'une manière continue. A la fin de mai, le malade, très euphorique, ne se plaint plus d'aucune douleur et a un excellent appétit. Tous les troubles antérieurement constatés ont disparu et il demande à repartir chez lui, à la campagne. Un nouvel examen de fond d'œil, pratiqué alors, montre que la stase papillaire a complètement disparu du côté droit et n'est plus que très légère à gauche, où persiste encore la mydriase. Les réflexes pupillaires restent un peu paresseux.

Malgré la guérison clinique apparente, le liquide céphalo-rachidien n'est pas encore normal. Il ne contient plus de bacilles de Koch, mais encore un nombre anormal de cellules. Aussi ne considérons-nous pas le sujet comme anatomiquement guéri, et même après son départ de Laënnec (le 2 juin 1931), il continue à recevoir tous les huit jours une injection d'allergine de 1/4 de milligramme. Un examen mensuel permet de constater que l'état méningé reste très satisfaisant, mais que par contre l'état pulmonaire s'aggrave. Le malade maigrit, se sent fatigué, et se décide à venir une seconde fois à Laënnec, en janvier 1932. Nous constatons alors que les lésions pulmonaires droites ont fortement progressé et que le pneumothorax gauche a dû être interrompu. Pour la première fois, le liquide céphalo-rachidien se montre cependant normal le 5 février. Or, nous constatons que les réflexes rotuliens et achilléens sont devenus vifs, que d'autre part la mydriase gauche et la parésie oculaire à

la distance et à la lumière ont persisté. De plus, la réaction de Vernes au péréthynol dans le sang donne un indice très élevé à 120. La syphilis, que nous suspectons alors, est confirmée par les réactions de Wassermann et de Hecht, fortement positives.

A partir de ce moment, le traitement par l'allergine est abandonné au profit de médications spécifiques, bismuth et arsenic. C'est alors que les indices photométriques de Vernes nous donnent des renseignements intéressants. Tandis que la courbe de péréthynol baisse de 120 à 70, la courbe à la résorcine s'élève à peu près parallèlement. Nous avons bien l'impression que le traitement spécifique aggrave les lésions tuberculeuses et fait fléchir l'état général. Le sujet maigrit, crache davantage, sa fièvre augmente et, malgré nos conseils, il veut une seconde fois rentrer chez lui à la campagne.

En décembre 1932, nous savons que son état pulmonaire est devenu de plus en plus alarmant et semble devoir comporter un pronostic des plus sévères.

Nous donnons ci-dessous le tableau des divers résultats de ponctions lombaires qui ont été pratiquées systématiquement pendant près d'un an. Comme on le verra, l'inoculation au cobaye s'est montrée une seule fois positive.

Date	Nageotte	Polys ([°] / ₂)	Lymphos ([°] / ₂)	Albumine	Bacille de Koch	Inoculation
23 mars 1931....	»	66	34	0,88	+	»
31 —	»	59	41	0,44	+	»
29 avril	171	8	92	0,44	+	+
1 ^{er} mai	64	2	98	0,22	0	0
9 octobre	23,6	6	94	0,22	0	0
5 novembre	14,6	3	97	0,22	0	»
13 —	11,5	»	»	0,22	0	»
9 décembre	45,6	3	97	0,22	0	»
15 janvier 1932..	17,4	4	96	0,22	0	»
15 février	1	»	»	» »	»	»

Nous ne reproduisons pas la courbe de température de ce malade ; elle ne présente aucun intérêt, à cause des lésions pulmonaires qui l'ont toujours maintenue oscillante.

REMARQUES. — On notera la difficulté du traitement de ce malade, probablement condamné, du fait de la combinaison : tuberculose + syphilis.

OBSERVATION XI

(communiquée par le Dr BERTET, d'Albertville).

M^{lle} T., neuf ans, née de père et mère bien portants. Une sœur, morte en 1928, à l'âge de cinq ans, de méningite tuberculeuse. Elle-même fait, en 1928, une congestion pleuro-pulmonaire droite qui dure plusieurs mois et fait craindre une tuberculose pulmonaire évolutive. Après six mois de soins, l'enfant guérit complètement. Il n'a pas été fait à ce moment d'analyse de crachats ni de sérothérapie antibacillaire.

La maladie actuelle débute le 6 juin 1931. L'enfant, qui était très intelligente et que son institutrice poussait, la trouvant très avancée, se met, aux environs du 20 mai, à devenir triste, à ne plus manger et à se plaindre constamment de la tête. Elle continue pourtant à aller en classe jusqu'à la fin du mois. Mais au début de juin, étant plus fatiguée, on la garde chez elle et elle s'alite. Elle se plaint surtout de la tête, vomit et a de la fièvre. On la traite par des remèdes de campagne, des vermifuges en particulier. Ce n'est que le 6 juin que le médecin la voit pour la première fois.

Ce jour-là, elle vient de vomir et demeure couchée, sans connaissance. Elle geint, mais présente des périodes de calme alternant avec des périodes d'excitation. De petites crises convulsives la prennent par instants, qui intéressent surtout le membre supérieur droit. A l'état de calme, elle est couchée en chien de fusil, les yeux clos. Elle mâchonne et on la touche difficilement sans la faire souffrir. Le Kernig est positif, la nuque raide. Il existe de la photophobie et un pouls très ralenti en désaccord avec la température (pouls, 100 ; température, 39°4). La respiration comporte des pauses prolongées. Myosis et paresse pupillaire.

Le 7 juin, ponction lombaire où l'on voit le liquide céphalo-rachidien sortir en jet et fournir rapidement 20 centimètres cubes. Liquide absolument clair, eau de roche dont l'examen est confié à M. Rey, ex-interne en pharmacie de Paris et ex-stagiaire de l'Institut Pasteur. Sa réponse est la suivante :

« Formule cytologique impossible à donner, parce qu'il y a une goutte de sang dans les tubes. L'examen bactérioscopique du culot de centrifugation, pratiqué sur de nombreuses préparations, montre de rares, très rares bacilles acido-résistants et fort nets. »

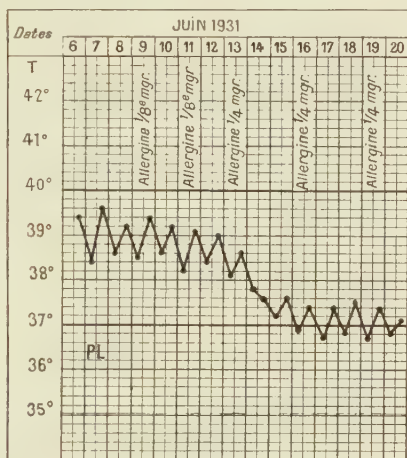
L'allergine est demandée par télégramme, et, le 10 juin, soit quatre jours après le début apparent, on en fait une injection sous-cutanée de 1/8^e de milligramme suivie d'une seconde, identique, quarante-huit heures plus tard. D'autres injections, plus fortes (voir le tracé thermique), sont faites ultérieurement.

Dès le lendemain de la première piqûre, les symptômes s'amendent ; le malade souffre moins et s'étend sur son lit. Après la deuxième piqûre s'ébauche une descente thermique en lysis.

Le 12 juin, la raideur de la nuque et de la colonne vertébrale ont beaucoup diminué ; la connaissance est revenue entière. Le 14 juin, la température du soir est au-dessous de 38° et ne remontera plus. Le pouls devient plus régulier, plus ample et concorde avec la température.

Mais à ce moment, où tous les signes locaux sont en régression, où la céphalée a totalement disparu, l'état général fléchit brusquement et l'on assiste à un amaigrissement rapide impressionnant. Cette fonte musculaire s'accompagne d'une anesthésie marquée et d'une photophobie inexplicables.

Pourtant, le 20 juin, il semble que la partie soit définitivement gagnée.



OBSERVATION XI

La malade commence à s'alimenter. Le 10 juillet, elle peut se lever et reprend peu à peu son embonpoint de jadis, et progressivement sa vie et ses classes sans aucune séquelle.

Revue un an et demi plus tard, sa santé est excellente.

REMARQUES. — Noter ici la bonne descente du tracé fébrile, mais qui a exigé pour décliner des doses suffisantes. Ce n'est qu'à la troisième dose, totalisant un ensemble de 1 demi-milligramme, que la courbe s'est heureusement modifiée.

OBSERVATION XII

(due à l'obligeance des D^{rs} P. GUÉRIN et HOULIÉ, de Paris).

Il s'agit d'un jeune garçon de quatorze ans, né de parents bien portants, ayant eu, à l'âge de sept ans, la rougeole, puis la varicelle et la coqueluche, qui ne paraissent pas avoir laissé de traces. A neuf ans, il est atteint à plusieurs reprises de rhumatisme articulaire, sans complication cardiaque. En 1930, ictère de nature indéterminée. En juin 1931, l'enfant se surmène, devient irritable, taciturne et sans gaieté. Le 9 juillet, il va encore à l'école, mais il revient avec une céphalée intense, des troubles vaso-moteurs de la face et une température à 40°. Le 13 juillet, la famille appelle le médecin. Le premier examen ne révèle que quelques signes pulmonaires discrets et fugaces.

Le 14, la céphalée est extrêmement marquée et quelques signes méningés apparaissent : raideur, Kernig, constipation opiniâtre et deux vomissements. On pense successivement à une fièvre typhoïde, mais le séro-diagnostic est négatif ; puis à une syphilis méningée, de sorte que le malade est soumis au traitement mercuriel.

Le 18, l'état de l'enfant s'est beaucoup aggravé. La céphalée est de plus en plus violente, la raideur intense, ainsi que le Kernig ; les réflexes sont exagérés. On note aussi, pour la première fois, des troubles oculaires (strabisme interne). Le docteur Guérin fait alors une ponction lombaire, qui donne issue à un liquide clair, hypertendu, et sans attendre le résultat de l'examen, il fait une injection sous-cutanée de 1/4 de milligramme d'allergine.

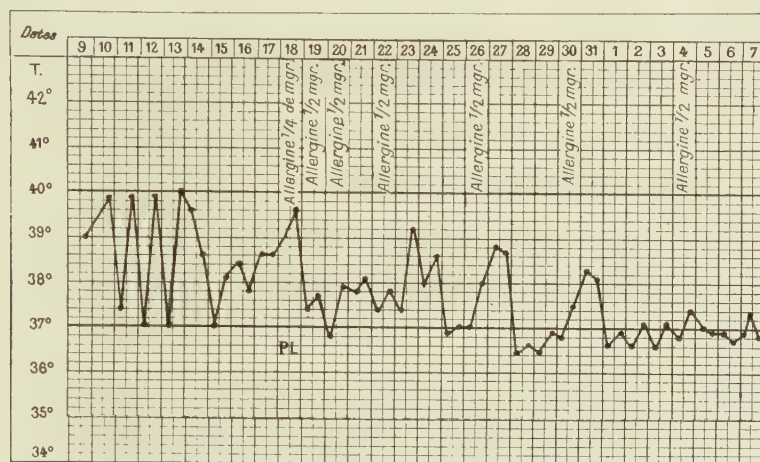
Le 19 juillet, la température baisse un peu. Nouvelle injection de 1 demi-milligramme d'allergine.

Le 20 juillet, la cuti-réaction, faite quarante-huit heures auparavant, est très fortement positive, du type évolutif en cocarde. L'examen du liquide céphalo-rachidien a montré, outre une leucocytose moyenne avec 62 % de lymphocytes, la présence de bacilles de Koch rares, isolés, granuleux. Albumine, 0,32. Injection de 1 demi-milligramme d'allergine.

A partir de ce moment, une amélioration manifeste augmente de jour en jour, portant d'abord sur la céphalée, la raideur et la baisse de température. On continue les piqûres d'allergine au rythme de 1 demi-milligramme tous les quatre jours. Chaque piqûre est suivie d'une réaction thermique avec céphalée bi-temporale. Dans l'intervalle, l'enfant reprend sa gaieté et s'alimente presque normalement. Seul le pouls reste irrégulier, pendant une quinzaine de jours. La réaction de Vernes à la résorcine est à 33 dans le sang.

Le 4 août, l'état est excellent. La souplesse de la tête et du tronc est parfaite ; la céphalée a complètement disparu ; l'enfant se lève et lit sans effort. Les injections d'allergine sont cependant continuées par mesure de prudence, mais en les espaçant d'abord à huitaine, puis tous les quinze jours. Départ à la campagne.

Une nouvelle ponction lombaire, faite dans le courant de l'hiver 1931-32,



OBSERVATION XII

montre un liquide absolument normal en tous points. L'enfant est complètement guéri sans séquelles. Son poids a notablement augmenté, et il a repris son entrain de jadis. Il mène actuellement une vie tout à fait normale.

REMARQUES. — Notons qu'ici la guérison a été intégrale, portant sur la composition du liquide céphalo-rachidien comme sur la situation clinique.

OBSERVATION XIII

(due à l'obligeance des D^{rs} BRODIEZ, du sanatorium d'Enval, près de Riom, et CHABANET, de Riom).

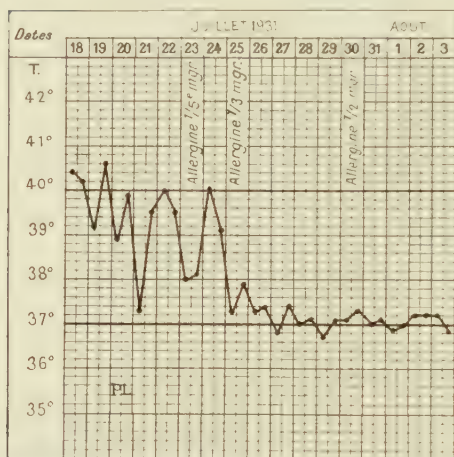
M^{lle} P... (F.), âgée de huit ans ; antécédents bacillaires chargés : nombreux cas de tuberculose dans la famille du côté maternel. Mère elle-même très suspecte. Un oncle de la malade est mort, en bas âge, de méningite bacillaire.

L'enfant a présenté, jusqu'à ces derniers temps, une santé à peu près satisfaisante. Vers la mi-juillet 1931, elle se plaint de céphalée tenace, de vomissements. Le docteur Chabanet, de Riom, appelé le 18 juillet, se trouve en présence d'une petite malade semblant très abattue, avec température élevée. La céphalée est très violente, la toux est incessante, et il y a une grosse diarrhée

fétide. L'auscultation montre des signes de bronchite très marquée, dans l'ensemble des deux champs pulmonaires. Du point de vue abdominal, le ventre est souple, avec un peu de gargouillement dans la fosse iliaque droite. Le foie semble normal ; la rate n'est pas perceptible.

D'autre part, il y a de la raideur de la nuque et une ébauche de Kernig. Le traitement prescrit consiste en charbon, entérocoécène, lavements frais. Le 20 juillet, si les signes pulmonaires et intestinaux demeurent les mêmes, les signes nerveux sont accrus : maux de tête très violents, raideur de la nuque et signe de Kernig nets ; légère photophobie, ventre en bateau, attitude en chien de fusil.

Devant ces symptômes, le docteur Chabanet pratique une ponction lombaire



OBSERVATION XIII

qui donne issue à un liquide eau de roche, hypertendu, abondant. L'examen en est fait aussitôt par le laboratoire Longin, de Riom, dont la réponse est la suivante : « Grosse lymphocytose avec quelques polynucléaires ; présence de bacilles de Koch, rares, isolés, à raison de 2 à 3 bacilles seulement par lame. Albumine, 0 gr. 87. Chlorures, 4 gr. 85. »

Le 22 juillet, le docteur Brodiez, du sanatorium d'Enval, appelé en consultation, pose le diagnostic de granulie avec localisation méningée et porte un pronostic fatal à brève échéance. Il conseille cependant d'essayer l'allergine.

Le 23 juillet, première piqûre sous-cutanée de 0 mgr. 20 d'allergine.

Le 25 juillet, alors que la situation semble déjà fortement améliorée,

deuxième injection d'allergine (1/3 de milligramme). La fillette ne vomit plus, a moins mal à la tête et s'assied sur son lit.

Le 27, les signes bronchiques ont diminué notablement ; la fillette ne tousse presque plus ; elle a faim... et n'a plus de diarrhée.

Le 30 juillet, la malade se lève, et le 4 août, le docteur Chabanet ne trouve plus aucun signe clinique. L'enfant est en excellent état. Par prudence, il est fait encore une injection d'allergine.

Le 20 août, la fillette reprend sa vie normale ; elle sort, court et joue comme auparavant.

Au début de l'année 1933, elle continue à être en très bon état de santé.

REMARQUES. — La rapidité de l'amélioration a été ici remarquable et paraît avoir été le fait d'une seule injection, la température étant déjà fortement abaissée au moment de la seconde piqûre.

OBSERVATION XIV

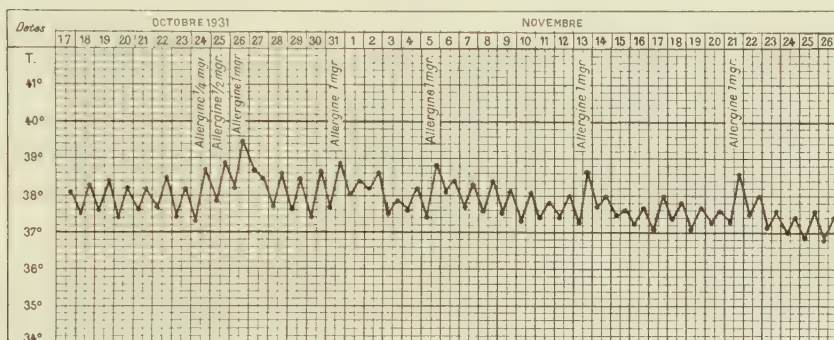
(due à l'obligeance du D^r GUÉRIN, de Meslay [Mayenne]).

Erythème noueux, traumatisme cranien, méningite.

M^{me} P... (Augustine), vingt-quatre ans, mariée, ne présente, comme faits intéressants dans son histoire pathologique, qu'une tendance marquée aux engelures. Elle a de l'acrocyanose, a été réglée tardivement et assez mal. Sa mère, asthmatique, est très suspecte de bacillose.

En mars 1930, elle traverse une période de grande asthénie avec amaigrissement pendant un mois. Survient alors un érythème noueux intense, avec fièvre, et légères arthralgies, qui dure plus d'un mois.

La cuti-réaction faite à ce moment se montre très fortement positive. La



OBSERVATION XIV

malade ne reprend ses occupations qu'au bout de trois mois, après lesquels elle se marie (juin 1931).

Le 8 août 1931, Augustine P... est victime d'un accident grave. Elle reçoit un fagot sur la tête et ce traumatisme entraîne une hémorragie méningée qui nécessite trois ponctions lombaires espacées à quarante-huit heures d'intervalle. La tension au manomètre de Claude était de 32. La blessée peut reprendre son travail environ cinq semaines après l'accident.

Le 17 octobre 1931, Augustine P... vient me consulter pour une céphalée continue datant de quinze jours. Je la trouve d'ailleurs amaigrie et avec mauvaise mine. Sa mère l'a également trouvée « toute changée ». Elle se sent fatiguée, dort mal, tant à cause de sa céphalée qu'à cause de son agitation. Je ne lui trouve rien de précis, mais me méfie de ses méninges. La température est de 38°1 le soir de mon examen.

Le lendemain, je pense à la ponction lombaire qui est refusée.

Le 19 octobre, la fièvre s'allume légèrement; il survient de la constipation et la céphalée augmente. Bien que la langue soit propre, la malade a des nausées et du hoquet.

Le 20, on se décide à une ponction lombaire qui montre un liquide clair et un

peu tendu. Porté à un bon laboratoire, on me répond que ce liquide est stérile et presque normal, sauf présence de nombreux polynucléaires et de rares lymphocytes.

Le 23, légère raideur de la nuque. Un vomissement.

Le 24, la nuit a été mauvaise; la malade est très agitée; les globes oculaires sont douloureux à la pression. Nouvelle ponction lombaire dont je fais porter le liquide à deux autres laboratoires. Sans attendre le résultat, je commence immédiatement un traitement à l'allergine en injectant sous la peau 1/4 de milligramme. La température monte le soir à 38°6. Un autre vomissement. Pouls, 96.

Le 25, j'injecte 1 demi-milligramme d'allergine. La réaction thermique est un peu plus forte que la première fois (38°9).

Le 26, les deux laboratoires me répondent : *présence indiscutable de bacilles de Koch* isolés en petit nombre. Albumine, 1,10; sucre, 0,20. J'injecte 1 milligramme d'allergine. Jusqu'au 27 au matin, les choses ne s'améliorent guère.

Le 28, l'agitation diminue, mais pas la céphalée.

Le 29, légère détente générale.

Le 31, nouvelle injection d'allergine (1 milligramme). Réaction moyenne. La véritable détente survient alors : raideur de la nuque, céphalée, disparaissent ; le sommeil revient, l'appétit également. Les globes oculaires ne sont plus douloureux à la pression. L'intestin fonctionne normalement. Cependant, la fièvre subsiste, légère il est vrai. Le pouls est à 76, et régulier.

Le 5 novembre, 1 milligramme d'allergine. Réaction thermique à 38°8. Puis l'alimentation reprend substantielle, la malade retrouve sa souplesse céphalique. La température est presque normale.

Le 12 novembre, allergine, 1 milligramme. Réaction thermique à 38°5 et céphalée; mais, dans la journée, ce dernier symptôme disparaît.

A partir du 13, je puis rassurer la famille, tout en faisant des réserves sur l'avenir. Les injections d'allergine sont continuées de semaine en semaine jusqu'au 15 décembre, puis de vingt en vingt jours jusqu'au 14 mars.

Revue en février 1933, soit près de dix-huit mois après le début, Augustine P... est en très bon état de santé. Elle est enceinte de sept mois et supporte bien sa grossesse.

EN RÉSUMÉ, observation intéressante à un quadruple point de vue :
Erythème noueux précurseur;

Traumatisme ayant vraisemblablement déclenché la méningite bacillaire;

Succès thérapeutique de l'allergine;

Restitutio presque intégrale avec, comme unique séquelle, une diminution de l'acuité visuelle de l'œil droit qui, tous les jours, s'améliore.

OBSERVATION XV (Dr MACHAVOINE, d'Aubusson).

Le 10 novembre 1931, M..., âgé de vingt-sept ans, tapissier, qui, depuis quelque temps, se sentait fatigué et avait sensiblement maigri, commence à se plaindre d'une céphalée violente, cependant que la température s'élève brusquement entre 39 et 40°. Le pouls avoisine 100. La langue est très saburrale. On pense tout d'abord à de la grippe.

Mais il apparaît quelques taches rosées, la rate devient perceptible à la percussion, si bien que le diagnostic évolue vers l'idée d'une dothiéntérie. Mais le séro-diagnostic fait par le docteur de Léobardy, le 17 novembre et le 22, demeure négatif.

A ce moment apparaissent de la raideur de la nuque, du Kernig, de la constipation avec des troubles vaso-moteurs et, cette fois, on n'hésite plus à parler de méningite. Une ponction lombaire est pratiquée, après résistance de l'entourage du malade, le 23 novembre.

On ramène un liquide hypertendu, clair, contenant :

Polynucléaires ... 8 %
Lymphocytes 92 —
De rares bacilles
de Koch non douteux.

A partir du 24, le traitement à l'allergine est institué comme suit :

1/4 de milligramme, le 24
1/2 milligramme, 25
1 — 26

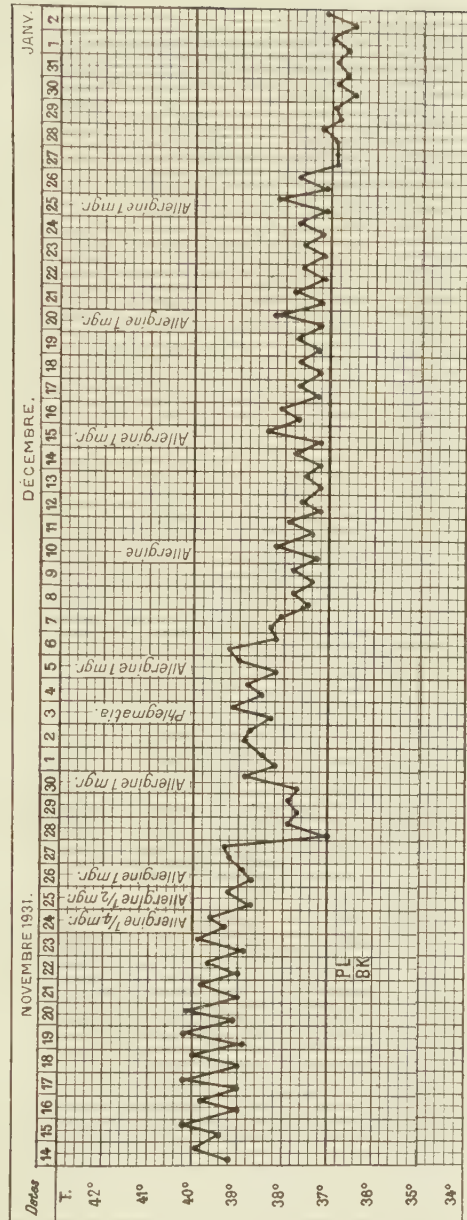
L'allergine semble amorcer une défervescence thermique d'ailleurs transitoire.

Aussi, le 27, pratiquons-nous une injection intra-veineuse de 2 gr. 50 d'uroformine. Cette injection amène une sudation abondante dans la nuit du 27 au 28. La température baisse brusquement à 37°, mais le pouls demeure à 98 et les signes méningés restent inchangés.

L'uroformine est cependant continuée à la même dose et dans les veines les 28 et 29 novembre.

De nouvelles injections d'allergine sont pratiquées le 30 novembre et le 5 décembre (1 milligramme chaque fois).

Jousset.



OBSERVATION XV

Sous l'influence de cette thérapeutique, la céphalée disparaît presque totalement, ainsi que les raideurs.

Mais le 3 décembre se montrent des douleurs caractéristiques d'une phlegmatia, en même temps que la température remonte. Cette complication dure jusqu'au 10 décembre environ.

Les injections d'allergine, continuées les 10, 15, 20, 25 décembre, ne produisent qu'une légère élévation thermique vite éteinte. On les suspend en janvier 1932. Depuis cette date, M. A... n'a plus de céphalée et ne se plaint plus que de son membre inférieur où la phlébite a laissé des reliquats d'ordre vaso-moteur.

REMARQUES. — La beauté de la défervescence thermique, après les trois premières doses, est ici impressionnante. La reprise de la fièvre est expliquée par la phlegmatia.

*
**

Quelles remarques suscite l'étude synthétique de ces 15 cas ?

Faisons tout d'abord observer que L'ÂGE des sujets semble n'exercer aucune influence sur la gravité de la maladie. Nous avons eu, en effet, une proportion de guérison à peu près égale à tous les âges. C'est entre cinq et dix ans que nous avons enregistré le plus de succès, et c'est aussi dans cette série qu'il y a eu le plus de malades traités.

De 5 à 10 ans (inclus).....	5 cas guéris
10 à 20 — — — — —	3 —
20 à 30 — — — — —	5 —
30 à 40 — — — — —	2 —

Exception faite du nourrisson et du tout jeune enfant, le pronostic de la méningite tuberculeuse n'est donc pas plus défavorable chez l'enfant que chez l'adulte, contrairement aux données généralement admises.

LE SEXE nous a semblé également indifférent. Nous enregistrons bien la guérison de 10 malades du sexe féminin, pour 5 du sexe masculin. Mais notre pourcentage est inverse de celui de la liste générale des cas guéris, qui enregistre 22 femmes seulement, pour 42 hommes. Nous estimons que ce désaccord est le fait du hasard, et que le sexe n'influe en rien sur la gravité de la maladie.

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS DES SUJETS GUÉRIS PAR L'ALLERGÈNE

Observations	Année	Sexe	Age	Durée de la maladie	Tuberculose associée	B. K. dans le L. C.-R.	Guérison contrôlée pendant	Rechute mortelle après
I.	1927	F	31 ans	poussées successives		+	→	3 ans 5 mois
II.	1928	F	18 "	4 mois		+	4 ans	→
III.	1929	M	36 "	poussées successives		+	3 ans	2 ans 8 mois
IV.	1930	F	10 "	3 semaines		+	2 ans 1/2	
V.	1930	F	5 "	1 mois		+	2 ans 3 mois	
VI.	1930	F	10 "	15 jours		+	2 ans	
VII.	1930	F	17 "	2 mois 1/2	ganglionnaire	+	2 ans	
VIII.	1930	F	28 "	5 semaines	poumon g. suspect	+	20 mois	
IX.	1931	M	25 "	2 mois		+	20 mois	
X.	1931	M	23 "	7 semaines	pulmonaire	+	20 mois	
XI.	1931	F	9 "	3 semaines	pulmon. antér. probable	+	20 mois	
XII.	1931	M	14 "	3 semaines	?	+	18 mois	
XIII.	1931	F	8 "	15 jours	?	+	18 mois	
XIV.	1931	F	24 "	3 semaines	érythème noueux	+	16 mois	
XV.	1931	M	27 "	1 mois		+	16 mois	

LE CARACTÈRE PRIMITIF OU SECONDAIRE de la méningite tuberculeuse ne porte par lui-même aucune signification pronostique, nos cas guéris s'appliquant tantôt à des formes en apparence primitive, tantôt à des formes nettement secondaires (type épisodique).

LA GUÉRISON S'AMORCE TRÈS RAPIDEMENT, et quand elle doit se produire, l'amélioration s'annonce dès les premiers jours du traitement, parfois au lendemain de la première piqûre.

L'ABSENCE DE SÉQUELLES est un fait constant, dont il est inutile de souligner toute la valeur.

On pourrait nous reprocher de compter parmi les succès deux cas (obs. I et III), qui se sont terminés par la mort. Ce reproche n'est qu'en partie fondé, car dans ces deux observations, il s'est agi certainement de tubercules cérébraux. L'autopsie l'a démontré dans un cas. Ce qui demeure à l'actif de l'allergine, c'est l'arrêt des poussées aiguës, qui eussent pu devenir immédiatement mortelles sans médication. Mais l'allergine devait être fatalement inopérante sur la tumeur elle-même.

D'ailleurs, dans la liste classique des cas spontanément guéris, dont on trouvera le tableau synoptique plus loin, les récidives mortelles sont signalées chez 6 sujets. Quant aux autres, ils n'ont été suivis que peu de temps (quatre ans au plus, quelques mois pour la plupart). Les auteurs n'ont cependant pas hésité à publier ces observations comme des guérisons.

Dira-t-on que, chez nos malades, l'avenir n'est pas assuré, et qu'ils représentent non des guérisons, mais des « remissions » plus ou moins longues ? Pourquoi serait-on plus difficile pour eux que pour les autres ?

Guérison ou rémission ?

Nous répondrons à cette question, d'ordre très général, que semblable doute pourrait s'appliquer à toutes les autres localisations de la tuberculose, en sorte qu'il deviendrait impossible de parler de guérison chez tout sujet ayant été à un moment donné de son existence atteint par le bacille de Koch. Ce problème est de trop large envergure pour que nous puissions l'aborder ici. Nous dirons seulement qu'il y a lieu de l'envisager sous deux angles différents : la théorie et la pratique.

Il est possible qu'un ancien bacillaire ne puisse jamais « scientifique-

ment » se dire guéri, mais si ce sujet peut reprendre sans perturbations sa vie antérieure, s'il mène la vie de « tout le monde » pendant des années tout en conservant un aspect floride, on conviendra qu'il peut pratiquement être considéré comme guéri, et c'est en ce cas la pratique qui a raison contre la théorie.

Or, nos méningitiques ont tous repris leur activité fonctionnelle, sauf le sujet de l'observation X qui ne résistera sans doute pas longtemps à son atteinte pulmonaire. Deux femmes ont pu, sans incident, mener à bien grossesse et lactation, et l'on conviendra que cette épreuve physiologique constitue le test le plus sûr de résistance. Par ailleurs, il est certain que plus l'épisode morbide est éloigné, plus la guérison offre de chances de stabilité. Or, nous n'avons publié que les cas remontant à un minimum de seize mois. Le docteur Jousset s'est refusé à la publication des six cas guéris qui ne datent que de quelques mois. Nous croyons donc avoir été, dans cet ordre d'idées, des juges très sévères...

Si le test pratique de guérison est constitué par la reprise de la vie habituelle, sans diminution des capacités fonctionnelles antérieures, et ceci pendant une durée minima d'un an (période au cours de laquelle les rechutes sont le plus fréquentes), il existe aussi un test scientifique de guérison auquel nous avons fait allusion dans notre chapitre concernant le liquide céphalo-rachidien. Nous voulons parler de la régénération parfaite du liquide céphalo-rachidien, dont la formule cytologique et chimique doit être redevenue absolument normale. Comme dans la syphilis, tout sujet dont le liquide céphalo-rachidien contiendra plus de 2 lymphocytes par millimètre cube doit être considéré comme imparfaitement guéri et tenu pour suspect, c'est-à-dire traité longuement par l'allergine. Cette *restitutio ad integrum* est parfois lente à se produire et nous avons vu la guérison clinique précéder de plusieurs mois la guérison anatomique. On peut d'ailleurs rarement vérifier l'intégrité du liquide, car la plupart des malades sont hostiles à de nouvelles ponctions lombaires une fois guéris, ce qui est fâcheux, car ils ne savent pas à quoi ils sont exposés. Nous ne saurions trop le répéter, cette analyse constitue un élément essentiel du pronostic.

En tout cas, l'excellent état général, l'absence remarquable de séquelles (1), nous donnent lieu d'espérer que nos malades sont guéris, et bien guéris. Ils sont d'ailleurs suivis d'une manière régulière.

(1) C'est là un fait très général dans les vraies guérisons.

MÉCANISME DE LA GUÉRISON PAR L'ALLERGINE

Ces constatations faites, essayons maintenant de comprendre le mécanisme de l'action de l'allergine sur les centres nerveux et les méninges atteints par les bacilles.

Si nous ne pouvons, en beaucoup de cas, émettre que des hypothèses, elles n'en sont pas moins intéressantes par les considérations générales qu'elles soulèvent. L'allergine, avons-nous dit plus haut, agit en obligeant les foyers tuberculeux, quels qu'ils soient, à une réaction qui libère leurs toxines et appelle une lutte générale de l'organisme contre les poisons mis en circulation, mécanisme déjà invoqué par Wright, promoteur de la vaccinothérapie, qui en faisait un moyen de généraliser ce qui est local, afin, disait-il, de « faire travailler les parties saines au profit des parties malades ».

Après injection d'allergine, quel que soit le siège des foyers malades, se produira donc une réaction. De ce foyer partent des poisons que les parties saines de l'organisme se chargent de neutraliser.

Il est certain que, même injectée par la voie sous-cutanée, l'allergine va stimuler les foyers méningés, puisqu'elle produit une recrudescence des symptômes cérébraux (céphalée, excitation, etc...) nécessitant parfois une ponction lombaire hâtive. Nous sommes donc en désaccord avec Neumann et bien d'autres auteurs qui, parlant de la tuberculinothérapie, invoquent une barrière anatomique qui obligerait à introduire le médicament *in situ*.

Mais ici intervient une grosse difficulté.

Notre étude expérimentale nous a amenée à conclure que la gravité de la méningite tuberculeuse résulte de l'action sur les cellules nerveuses des poisons bacillaires diffusibles, intervenant surtout sur les noyaux bulbaires. Or, l'allergine agit précisément en obligeant les foyers tuberculeux à libérer leurs toxines, libération indispensable à la préparation des anticorps bienfaisants.

Mais cette libération est-elle sans inconvénients ?

Rien ne dit que le choc réactionnel ne va pas porter sur les cellules nerveuses déjà touchées, imposant au plus fragile des tissus des réactions histolytiques fâcheuses, troublant ainsi ou supprimant des régions indispensables à la vie. Ce qui est, à la rigueur, possible dans les départements

pulmonaires peu différenciés, et où peuvent jouer les suppléances, devient ici fort scabreux.

En outre, peut-être les toxines libérées par les foyers méningés vont-elles contracter de nouvelles unions plus fâcheuses encore que celles des méninges, atteignant cette fois les cellules nerveuses elles-mêmes, surtout si les anticorps n'ont eu ni le temps ni la force (cachectiques) d'être élaborés.

Cette réaction de foyer peut donc, tout comme la langue d'Esope, devenir le meilleur ou le plus détestable des procédés, et l'allerginisation constituer une arme à deux tranchants.

Et pourtant, l'allergine a déjà guéri une quinzaine de malades. Les faits comptent plus que tous les discours...

Il est probable que chez eux, après la brève attaque des poisons focaux mobilisés, est venue la réponse générale, non moins rapide, de l'organisme (chez certains malades, l'amélioration se produit dès le lendemain). De la vigueur de cette réponse défensive, liée elle-même à la bonne résistance du sujet, dépend tout le pronostic.

Mais nous croyons, d'autre part, que le foyer méningé n'est pas le seul à susciter la réaction défensive. On sait, en effet, que toute méningite tuberculeuse est engendrée par des foyers extra-cérébraux. Ces foyers ne sont certainement pas sans intervenir dans la lutte, puisque, même spontanément, ce sont eux qui suscitent une allergie plus ou moins solide. Réveillés momentanément par l'allergine, ils déverseront de leur côté les antigènes recherchés, et transformeront une immunité humorale légère en une défense peut-être transitoire, mais intense.

La condition essentielle reste, bien entendu, la bonne résistance du sujet, facteur auquel il faut toujours revenir.

Quoi qu'il en soit de ces hypothèses, il est certain que les anciens tuberculeux résistants feront des méningites moins graves que les autres, de telle sorte que, si paradoxal que cela paraisse, les méningites cliniquement secondaires connaîtront une meilleure défense que les primitives (1).

En résumé, le grand principe de la méthode est une action générale sur tout l'organisme, et nous croyons que l'allergine agit comme cause

(1) Rappelons à ce sujet que plusieurs auteurs ont désigné, sous le nom d'« états méningés curables », des poussées méningées survenant chez des tuberculeux, qui guériraient spontanément. Malheureusement, le constat bactériologique de ces épisodes manque complètement, aussi bien sur les coupes histologiques que du vivant du malade.

provocatrice d'une défense humorale, qui revient en fin de compte à une *autosérothérapie*.

Dans ces conditions, il est bien certain que l'allergine ne peut avoir d'action que sur les formes congestives diffuses de la méningite tuberculeuse. Elle ne peut prétendre agir, au moyen de simples antitoxines sur un placard méningé déjà constitué, ni sur un tuberculome. Tout ce qu'elle pourra faire dans de tels cas, sera d'arrêter les « poussées » congestives de méningite additionnelle survenant autour de ces organisations tuberculeuses. Et c'est effectivement ce qui s'est produit chez les malades des observations I et III. On voit donc que le principe d'action de l'allerginothérapie est bien loin de celui de la méthode de von Bokay, qui elle, tout au contraire, trouve son indication dans les formes localisées. On pourrait même se demander si les deux méthodes ne pourraient pas se compléter heureusement dans certains cas.

Puisque nous avons parlé d'*autosérothérapie*, on pourrait nous demander pourquoi nous ne préconisons pas, dans une affection dont la gravité est surtout faite d'intoxication, la médication antitoxique par excellence, nous voulons parler du sérum de Jousset, sérum équin préparé, comme on le sait, à l'aide de poisons issus du bacille de Koch. Il semblerait en effet, *a priori*, que ce sérum, apportant tout préparés les anticorps aptes à lutter contre les toxines, devrait donner des résultats plus heureux que ceux de l'allergine.

Nous croyons que si le sérum n'a pas donné jusqu'ici dans les méningites les résultats escomptés, c'est parce que les doses injectées demeurent insuffisantes pour agir contre les toxines bacillaires. On sait, en effet, combien le complexe toxine-cellule est difficilement dissociable, dès qu'il s'agit des centres nerveux, et cela pour tous les poisons, quels qu'ils soient. Nul ne conteste la puissance extraordinaire du sérum antitétanique (1), et cependant on sait quelles doses colossales sont nécessaires pour lutter avec quelque chance de succès contre un tétanos installé. Le fait est également vrai pour les paralysies diphtériques; d'ailleurs les résultats obtenus dans cette affection, par l'anatoxine (2), sont tout aussi paradoxaux que ceux de l'allergine et peuvent sans doute s'expliquer de la même manière.

Nous dirons aussi que non seulement la question de dose, mais aussi

(1) On sait, pour donner un exemple de cette puissance préventive, que pour protéger un cheval de 500 kilos contre le tétanos opératoire, 5 centimètres cubes de sérum antitétanique suffisent...

(2) *Société méd. des Hôpitaux*, 1933, p. 272.

celle de voie d'introduction, doit intervenir. Sans admettre l'indépendance absolue du cerveau par rapport au reste de l'économie, contraire au bon sens, nous croyons que la perméabilité des espaces sous-arachnoïdiens pour les albumines est difficile et limitée. Il faudrait donc que le sérum fut porté *in situ* en quantité suffisante, et non pas seulement par voie basse, comme on l'a déjà fait, c'est-à-dire loin des foyers et de leurs toxines, mais, au contraire, par voie haute. Ceci conduirait à reprendre l'expérience faite jadis par Roux et Borrel, à l'instigation de Chauffard, dans un cas de tétanos, et à introduire du sérum à la surface de la pie-mère après trépanation minima. C'est uniquement parce que la méthode semble audacieuse qu'elle n'a pas été tentée, ce qui est peut-être regrettable.

Nous devons ajouter toutefois que l'une de nos petites malades (obs. V) qui a guéri de sa méningite, avait reçu à la fois du sérum et de l'allergine. Peut-être cette méthode mixte a-t-elle eu, dans ce cas, une action particulière ?

Telles sont les explications que nous proposerions pour interpréter l'action de l'allergine dans les méningites. Nous n'y sommes d'ailleurs pas attachée et ne retenons que ce leitmotiv indiscutable : 15 malades ont été guéris après cette médication.

Quand on compare ces résultats aux résultats habituels, on les trouve splendides, si beaux même qu'ils se heurtent généralement à l'incrédulité absolue ; mais quand une telle voie est ouverte à l'espérance, notre devoir est de chercher à l'élargir, quels que soient les cris de la foule.

Puisque cette thérapeutique est indéniablement active, dans une affection jusqu'alors mortelle, pourquoi les succès demeurent-ils si rares ? Comment faire pour les multiplier ?

Ici se place une notion capitale qui est celle de la précocité de l'intervention.

Notre étude expérimentale nous a montré combien les lésions sont précoces et combien elles progressent rapidement. D'où la nécessité d'une thérapeutique aussi hâtive que possible. Chaque jour qui passe diminue largement les possibilités de guérison. Si notre pourcentage demeure si faible, c'est certainement au traitement tardif qu'il faut l'imputer : hésitations du diagnostic, oppositions à la ponction lombaire, retards dus à des causes matérielles, tel l'éloignement du laboratoire qui fait attendre sa réponse, autant de raisons dont l'accumulation finit par supprimer les quelques chances de succès qu'on pouvait avoir. C'est tous les jours que les médecins font part de l'arrivée tardive de l'allerg-

gine et de son utilisation dans les heures qui ont précédé la mort, et uniquement pour satisfaire un besoin sentimental de la famille...

Il faut que le praticien sache bien que tout traitement tardif par l'allergine ne donne aucune chance de succès. L'abstention vaut infiniment mieux. Aussi, avant d'entrer dans le détail du traitement, tenons-nous à répéter cette loi formelle, qui est à la base de cette thérapeutique :

La méningite tuberculeuse n'a de chance de guérir que si elle est traitée à son début.

De la précocité du diagnostic peut dépendre la vie du malade.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Une question préalable se pose, capitale. Quels malades atteints d'un syndrome méningé faut-il ou ne faut-il pas traiter par l'allergine ?

Indications. — En principe, tout sujet résistant, homme, femme ou enfant (au-dessus de dix-huit mois), doit être traité par l'allergine, dès qu'il présente des symptômes *cliniques* de méningite tuberculeuse.

Contre-indications. — Ne doivent pas être traités par l'allergine :

1° Les phtisiques cachectisés par des lésions bacillaires anciennes, chez lesquels l'essaimage méningé n'est qu'un épisode terminal accessoire.

2° Les méningites reconnues tardivement. Nous entendons par là ces sujets moribonds, comateux, incontinents, pour lesquels il ne peut rester aucun espoir.

En effet, dans ces deux catégories, la réaction nécessaire est impossible et une médication aussi active que l'allergine ne ferait que hâter la fin de ces malades. Nous croyons donc que, dans ce cas, le devoir du médecin est de satisfaire les exigences des familles par un simulacre de médication, mais de respecter l'état du sujet, et de se borner à l'empêcher de souffrir.



Supposons, à présent, le cas d'un sujet résistant, enfant ou adulte, qui présente les premiers symptômes d'une méningite présumée bacillaire. Que peut et doit faire le médecin ?

A notre avis, deux actes s'imposent et sans délai : une ponction lombaire et une première piqure d'allergine.

La ponction lombaire est indispensable, car seul l'examen du liquide

céphalo-rachidien donnera au diagnostic un caractère de certitude. Il n'existe pas, en effet, de signe pathognomonique de la méningite tuberculeuse. Même chez le tuberculeux avéré, même si un ensemble clinique plaide en faveur de ce diagnostic, il faut bien dire qu'il peut être erroné. Un tuberculeux peut être en même temps un spécifique. Ou bien pourquoi ne ferait-il pas, tout comme un sujet sain, un de ces syndromes méningés dont l'étiquette étiologique manque, mais que la littérature médicale multiplie sans cesse ? En l'absence d'un constat bactériologique, il n'existe que des présomptions; aussi l'examen du liquide céphalo-rachidien présente-t-il un intérêt primordial.

Sans doute, il n'est pas toujours facile d'imposer au malade ou à sa famille une ponction lombaire: certains médecins eux-mêmes semblent la redouter. L'hésitation n'est cependant pas permise, et elle s'expliquerait ici d'autant moins que la répétition des ponctions lombaires est depuis longtemps préconisée comme méthode de traitement. Elle ne peut qu'être bienfaisante au malade. La décompression des centres qui en résulte amène ordinairement une sédation immédiate de la céphalée qui est fort appréciée de tous.

Ajoutons que l'aspect seul du liquide céphalo-rachidien constitue déjà un renseignement de valeur, puisqu'il permet d'éliminer un diagnostic de méningite purulente, qui obligerait à faire un traitement tout autre.

Nous conseillons au médecin de bien préciser les examens de laboratoire qui s'imposent, et de les bien indiquer en envoyant le liquide céphalo-rachidien au laboratoire.

1° Numération cellulaire avec pourcentage des polynucléaires et des lymphocytes;

2° Recherche minutieuse des bacilles de Koch;

3° Réaction de Wassermann.

Cette triple réponse devra, bien entendu, être aussi prompte que possible. Mais, malgré tout, nous demandons que le traitement par l'allergine soit commencé *sans attendre cette réponse*.

En effet, au risque de nous répéter, nous revenons encore une fois sur la nécessité d'un traitement précoce. Chaque jour qui passe amène une aggravation qui peut-être irréparable. Il faut donc ne pas perdre de temps. Si la découverte des bacilles de Koch confirme le diagnostic, des heures précieuses, décisives peut-être, auront été gagnées, et même si le bacille n'a pas été trouvé (il ne l'est parfois qu'après plusieurs examens), l'impression du clinicien subsistant, il faudra toujours en arriver à la même thérapeutique.

D'autre part, le médecin doit savoir qu'il ne fait courir aucun risque en injectant de l'allergine à un malade qui ne serait pas un tuberculeux. Il pourra donc, sans inconvénient aucun, pratiquer une première piqûre qui, en outre, servira de test. Si l'affection méningée relève d'un autre germe que le bacille de Koch, l'allergine ne déterminera aucun effet, ni bienfaisant, ni malfaisant; si, au contraire, le bacille est en cause, la réaction de foyer consécutive à l'injection (redoublement de la céphalée, délire, excitation, fièvre, convulsions...) en sera parfois la signature, et ce seul fait constituera par lui-même un élément de diagnostic différentiel de valeur.

Nous insistons, d'autre part, sur la nécessité d'employer l'allergine seule. Il est classique d'ordonner un traitement mercuriel dans l'espoir de se trouver en présence d'une méningite syphilitique. Tant qu'il n'existait pas de remède spécifique contre la méningite bacillaire, cette méthode était défendable; mais, à présent, une autre ligne de conduite s'impose. C'est un fait indéniable que tous les traitements antisypilitiques, mercuriel, arsenical et peut-être bismuthique, aggravent toutes les tuberculoses. L'expérimentation le prouve formellement. Il ne serait donc pas inoffensif de faire une médication mercurielle à un malade qui serait en fait justiciable de l'allerginothérapie. Il faut choisir entre les deux traitements.

Si nous optons pour l'allergine, ce n'est pas à la légère. Lorsqu'on interroge les vieux cliniciens, et qu'on leur demande combien ils ont guéri, ou même simplement vu de méningites syphilitiques aiguës, ils répondent par quelques unités, là où ils ont vu mourir un nombre respectable de pie-mérites bacillaires. Nous en avons observé une guérison, pendant notre externat chez M. de Massary, qui soulignait la rareté de ces méningites aiguës syphilitiques. En vertu de la seule loi du nombre, il y a donc beaucoup plus de chances pour que le médecin se trouve en présence d'une méningite bacillaire que syphilitique. Il y a lieu de considérer également que l'allergine n'aggraverait pas la syphilis, tandis que le mercure aggrave la tuberculose. Nous parlons surtout du mercure, parce que c'est sous cette forme que l'on combat généralement la syphilis au cours des méningites. Il vaut donc mieux en somme donner la préférence à l'allergine. Ajoutons que l'évolution d'une méningite spécifique étant toujours beaucoup plus lente que celle d'une pie-mérite bacillaire, il est plus urgent de lutter contre le bacille que contre le tréponème.

On pourrait cependant hésiter si la réaction de Wassermann se montrait positive dans le liquide céphalo-rachidien. Le médecin serait

évidemment tenté de faire un traitement mercuriel. Il y a lieu, toutefois, de rappeler que les associations bacilles de Koch + syphilis sont loin d'être une rareté. Le docteur Jousset en a vu plusieurs exemples en peu de temps, dont l'un a guéri par l'allergine (obs. X). Nous sommes donc arrivés à cette conclusion que, dans le doute, surtout si le tableau clinique plaide en faveur d'une méningite aiguë, il vaut mieux débiter pour le traitement d'épreuve par l'allergine. Si les deux premières piqûres n'amènent ni réaction focale, ni amélioration, il faut cesser l'allergine et commencer le mercure exclusivement. Le tréponème peut supporter un retard de quatre ou cinq jours, alors que le bacille de Koch aurait dans le même temps créé d'irréparables lésions.

Résumons-nous :

Ne rien faire chez le cachectique et se limiter à la morphine;

Agir aussi précocement que possible chez les sujets résistants;

Ne pas attendre les résultats du laboratoire pour commencer le traitement;

En cas d'association syphilitique douteuse, débiter par l'allergine et non par le mercure (ces deux médicaments ne devant jamais être employés simultanément).

TECHNIQUE ET POSOLOGIE DES INJECTIONS

Ici, rien de mathématique, rien d'absolument régulier, pas plus que pour les thérapeutiques les mieux étudiées. L'allergine comporte une posologie individuelle, et son maniement demeure une question d'espèce, où interviennent le bon sens et le flair médical. Il ne faut pas plus imposer à un organisme si gravement atteint une réaction trop violente, qu'il ne faut, par une peur injustifiée d'effets fâcheux problématiques, rester en-dessous de la dose active et efficace. Nous reprendrons l'image du docteur Jousset : « Fouailler légèrement un cheval, c'est l'activer; le rouer de coups, c'est l'agenouiller. » On nous dira que ce dernier risque ne compte guère au cours d'une affection aussi grave, où toutes les tentatives sont permises. Pourtant, ceci est affaire de conscience, et nous pensons qu'en France du moins, ce n'est pas de gaieté de cœur qu'on affronterait ce danger.

La technique que nous allons indiquer ici n'est donc pas absolue. Mais elle s'appuie, malgré tout, sur l'étude synthétique et comparative de

plus de 200 cas, qui nous ont un peu éclairée sur la conduite générale du traitement. C'est ainsi que nous avons pu constater que la voie sous-cutanée est tout aussi efficace que la voie lombaire pour l'introduction de l'allergine. Celle-ci va chercher le foyer où il se trouve, en dépit des barrières anatomiques que la théorie lui impose; la preuve en est donnée par l'accentuation des phénomènes cérébraux morbides, dans les heures qui suivent la piqûre. Il n'est pas plus expédient de faire une injection intra-lombaire, qu'il ne le serait de faire une injection intra-pleurale ou pulmonaire pour guérir une pleurésie. N'oublions pas, en effet, que la réaction curatrice est d'ordre général, et non focal.

Nous reprenons ici dans ses grandes lignes la technique préconisée *actuellement* par le docteur A. Jousset.

Premier jour. — Dès que le médecin a le pressentiment d'une *méningite tuberculeuse* : injection sous-cutanée immédiate de 1 demi-centimètre cube d'allergine chez un adulte, de 1/4 de centimètre cube chez un enfant de deux à dix ans.

Cette dose sera suivie, dans les dix heures consécutives, d'une ponction lombaire décompressive, dont le but sera de diminuer l'hypertension momentanée causée par la réaction de foyer. Si cette réaction est violente (ce dont il faut plutôt se réjouir), ne pas hésiter à faire une injection de morphine, et même à la renouveler d'une manière quotidienne; elle ne fait courir aucun danger au malade, et nous croyons même qu'elle peut avoir une action bienfaisante, en dehors de la sédation des douleurs, réclamée par le sujet et par l'entourage.

Deuxième jour. — Le lendemain, sauf cas spéciaux, nous croyons préférable de laisser reposer le malade, sans nouvelle piqûre d'allergine.

Troisième jour. — Quarante-huit heures après la première piqûre, nouvelle injection identique ou inférieure à la première.

Attendre ensuite cinq jours pleins, sans autre traitement que les médications courantes, et, s'il est nécessaire, la répétition des ponctions lombaires. Pendant cette période, le diagnostic a été confirmé ou infirmé, et déjà le pronostic peut être fait en grande partie. Dans les cas heureux, en effet, l'amélioration se produit sans tarder, dès les premières piqûres, parfois après une réaction violente, qui constitue plutôt un indice favorable. L'expérience nous a appris, en effet, que les formes les plus rebelles étaient celles des sujets somnolents, « supportant » trop bien les injections.

Si, ce délai critique passé, le malade est toujours dans le même état, ou *a fortiori*, s'il est amélioré, nous conseillons de pratiquer régulièrement, tous les cinq jours, une injection d'allergine de 1/4 ou 1 demi-centimètre cube, jusqu'à disparition complète de tous signes méningés annonçant la convalescence. Mais nous recommandons tout spécialement de ne pas cesser les injections à cette période, sous prétexte que le sujet va bien et ne présente pas de séquelles. Ce qui est imprudent lorsqu'il s'agit d'une autre forme de tuberculose, devient ici coupable, car un retour offensif de la maladie est toujours à redouter, surtout au début, et il est indispensable de consolider la guérison par un traitement régulier, hebdomadaire, de plusieurs mois. Par la suite, les injections d'allergine pourront être espacées à quinzaine, et finalement supprimées, si tous les signes cliniques sont satisfaisants.

Nous rappelons que le test le plus sûr de la guérison est fourni par l'examen du liquide céphalo-rachidien. Tant que celui-ci n'est pas redevenu absolument normal, c'est-à-dire s'il contient plus de deux à trois lymphocytes par millimètre cube, le malade doit être considéré comme imparfaitement guéri, et soumis à un traitement régulier et fréquent par l'allergine.

*

**

Tel est le traitement de la méningite tuberculeuse, qui a déjà fait ses preuves par un *minimum* de quinze cas de guérison (1). Sans doute, la proportion de succès en est encore trop faible. Elle sera augmentée quand la nécessité d'une *intervention précoce*, limitée aux organismes résistants, sera connue de tous les médecins. Le pronostic de la méningite tuberculeuse, sans cesser d'être grave, va enfin perdre son caractère inexorable, et les faits, en se multipliant, entretiendront l'espérance que ces pages peuvent faire naître.

(1) Le docteur A. Jousset s'est refusé à nous laisser publier les cas guéris qui remontent à moins d'un an.

CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE. — L'étude synthétique de nos 225 observations de méningite tuberculeuse nous a permis de formuler les conclusions étiologiques et cliniques suivantes :

La méningite tuberculeuse est pratiquement toujours secondaire à une autre localisation tuberculeuse.

L'érythème noueux, plus redoutable qu'on ne le pense, figure jusqu'à huit fois dans les antécédents de nos malades. C'est là une association dont il faudra tenir compte pour la doctrine tuberculeuse de ce syndrome.

Le traumatisme exerce une influence bien connue sur l'éclosion de la maladie, mais nous insistons sur l'importance des traumatismes chirurgicaux, et spécialement sur les dangers des interventions au niveau du cavum, chez les enfants suspects de bacillose, à cuti-réaction fortement positive.

Nous insistons également sur l'influence pernicieuse du *climat marin* dans la genèse des méningites.

La méningite tuberculeuse présente un début brusque, une fois sur quatre. Ce début est des plus variables, parfois monosymptomatique pendant un temps plus ou moins long, de sorte que la spécificité est incriminée, d'où le nom de *début syphilitiforme* que nous lui avons donné.

Contrairement à l'enseignement classique, il n'existe pas de différence essentielle entre la méningite tuberculeuse de l'enfant un peu grand et celle de l'adulte. La méningite diffuse peut se voir à tout âge, aussi bien que les formes localisées.

Le tableau clinique de la méningite secondaire doit lui-même être divisé :

La méningite terminale du cachectique n'a rien de commun avec celle du tuberculeux résistant, qui fait sa maladie comme un sujet sain. Cette différenciation est capitale, du point de vue pronostic et thérapeutique.

Il n'y a pas de symptôme pathognomonique de la méningite tuberculeuse. Le seul signe de certitude est donné par la découverte du bacille de Koch dans le liquide céphalo-rachidien.

DEUXIÈME PARTIE. — L'examen du liquide céphalo-rachidien n'a de valeur que s'il est pratiqué suivant une technique rigoureuse et avec une longue patience.

Les recherches cytologiques, chimiques, sérologiques, n'ont qu'une valeur de présomption diagnostique. Par contre, la numération cellulaire est capitale pour juger de la solidité d'une guérison.

La bacilloscopie positive est le seul critérium probant de la nature tuberculeuse de la maladie.

L'inoculation au cobaye n'a pas de valeur pratique, en raison de la lenteur du résultat. Sa valeur scientifique est d'ailleurs discutable, puisque les bacilles de Koch les mieux authentifiés peuvent être avirulents pour l'animal.

TROISIÈME PARTIE. — La gravité de la méningite tuberculeuse ne dépend pas du caractère primitif ou secondaire de la maladie.

L'hypertension crânienne, n'étant pas mortelle par elle-même, ne constitue pas non plus une explication valable.

La toxi-infection reste l'hypothèse la plus vraisemblable, et nous essayons d'en apporter la preuve au moyen de tout un programme expérimental, considérant que les travaux antérieurs, relatifs à l'action de poisons dérivés du bacille de Koch (éthérine, chloroformine, tuberculones...), n'ont pas de valeur démonstrative, ces poisons artificiels ne pouvant d'aucune manière se comparer aux bacilles vivants et à leurs toxines vraies, naturelles.

La méningite tuberculeuse expérimentale est très facile à réaliser sur lapin et sur cobaye. Toute souche virulente, inoculée même avec des doses infinitésimales, détermine fatalement une tuberculose mortelle cérébro-méningée.

La substance cérébrale n'a aucun pouvoir bactériolytique sur le bacille de Koch, pas plus *in vivo* qu'*in vitro*. La preuve en est donnée par les lésions constantes et généralisées présentées par l'animal, et par la découverte facile de bacilles de Koch sur toutes les coupes.

La pulpe cérébrale semble exercer sur le bacille de Koch un pouvoir de chromatolyse spécial, qui rend la colorabilité plus délicate et plus fugace, ce qui a pu faire croire à la disparition des germes.

Notre étude histologique, faite sur des cerveaux de lapins inoculés et

sacrifiés de deux en deux jours, nous a permis de faire les constatations suivantes :

Les lésions de la méningite tuberculeuse sont précoces, diffuses et nécrosantes. Elles atteignent non seulement la méninge et les vaisseaux, mais aussi la microglie et les cellules nerveuses, qu'elles ont tendance à détruire. Ces lésions, apparentes dès le sixième jour, vont en augmentant à la fois d'intensité et d'étendue, atteignant le tronc cérébral et les noyaux bulbaires.

Les bacilles de Koch sont facilement trouvés sur toutes les coupes; ils siègent partout où il existe des amas leucocytaires, mais nous n'en avons jamais trouvé en pleine substance cérébrale.

Les lésions constatées semblent donc le fait de toxines diffusibles, émanées des bacilles de Koch vivants eux-mêmes.

Ce qui fait la gravité de la maladie est la précocité des lésions, qui commande un traitement immédiat, prévenant des désordres irréparables.

QUATRIÈME PARTIE. Aucun traitement de la méningite tuberculeuse n'a jusqu'alors donné de résultat encourageant, sauf la Röntgenthérapie, qui s'adresse aux formes localisées de la maladie.

Nous avons pu enregistrer jusqu'alors *quinze* cas de guérison de méningites tuberculeuses authentiques, avec bacilles de Koch, grâce au traitement par l'allergine. Il est impossible ici d'invoquer une coïncidence.

Le traitement par l'allergine doit être appliqué à tout sujet résistant, pris au début de sa maladie, et le plus vite possible. Doivent par contre être exclus du traitement tous les malades cachectiques ou traités trop tardivement.

Les résultats obtenus semblent de nature à apporter un peu d'espoir, et justifient un essai thérapeutique dans une affection jusqu'alors inexorable.

VU : *Le Doyen,*

BALTHAZARD.

VU : *Le Président de Thèse,*

G. GUILLAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES MÉNINGITES TUBERCULEUSES GUÉRIES , PUBLIÉES DANS LE MONDE ENTIER
(LISTE ARRÊTÉE A 1932)

Noms	Année	Sexe	Âge	Durée de la maladie	Tuberculose associée	B. K. dans le L.C.C.R.	Guérison contrôlée pendant	Issue mortelle
1. Freyhan.....	1894	M	20	3 mois		+	5 mois	
2. Henkel.....	1900	M	10	6 mois		+		
3. Barth.....	1902	F	2 a. 3 4	courte	pulmonaire	+	3 mois	
4. Gross.....	1902	M	17			+		
5. Avanzino.....	1903		14			0		
6. Rossini.....	1904							
7. Carrière et Lhote..	1905	M	5	courte		0		après un an
8. Carrière et Lhote..	1905	M	7		ganglionnaire	0		après 4 mois
9. Carrière et Lhote..	1905	M	6 1/2	2 mois	ganglionnaire	+		après 10 mois
10. Carrière et Lhote..	1905	F	4			+		après 4 mois
11. Claisse et Abrami	1905	M	30	3 mois		0		
12. Sicard.....	1905	M	33	5 semaines		+		un an après
13. Tedeschi.....	1905	F	14			0	quelques mois	
14. Vaquez et Digne....	1905	M	25	5 semaines		0		
15. Richard.....	1906	F	16	2 mois		+	6 mois	
16. Hutinel et Tixier..	1907	M	5	5 semaines	Adénop. Tr. Br.	+	7 mois	
17. Jemma.....	1907	M	3 1 2	longue		0	4 ans	
18. Rumpel.....	1907	M	9	3 mois		+	2 ans	
19. Gareiso.....	1908	M	8			0		
20. Stark.....	1908	M	14			+		
21. Stiles.....	1908	?	?			+		
22. Stiles.....	1908	?	?			+		
23. Dunn.....	1910	F	3	3 semaines		+		
24. Warrington.....	1910	M	11	plusieurs mois		+		
25. Aviragnet et Tixier.	1911	M	5	5 semaines	Adénop. Tr. Br.	+	7 mois	
26. Archangelsky.....	1911	F	8	3 mois		0	2 ans	
27. Gastagne et Gouraud	1911	M	20			+	1 an	
28. Wanitschek.....	1911	M	4	1 mois 1/2		+		
29. Barbier et Gougelet.	1912	M	5		pulmonaire	0		après un an
30. Brooks, Tyrral et Gibson.....	1912	F	4			+		
31. M ^{lle} Cottin.....	1912	M	21	2 mois 1/2		+		
32. Hochstetter.....	1912	M	31	6 mois	pulmonaire	0		
33. Besançon et Gastinel...	1913	F	22	2 mois		+	1 an	

BIBLIOGRAPHIE

A

- ACHARD. — Méningite tuberculo-méningococcique. *Journal des Praticiens*, n° 33, 15 août 1931.
- ACHARD, BLOCH et MARCHAL. — Méningite aiguë avec association tuberculo-méningococcique. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 28 mars 1924.
- ALQUIER. — La tuberculose de la moelle et de ses méninges. *Revue de la Tuberculose*, 1907.
- ALTERMANN. — Les hémorragies méningées au cours des méningites tuberculeuses. *Thèse Paris*, 1912.
- AMMERSCHLAGER. — Le diagnostic de la méningite tuberculeuse par l'épreuve du glycytryptophane. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin*, t. CLXIX, novembre 1930.
- AMMERSCHLAGER (J.). — La valeur de la « pellicule » dans le liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic de la méningite tuberculeuse. *Münch. med. Woch.*, n° 28, 11 juillet 1930.
- ANDERSON (S.). — Tuberculous meningitis with recovery followed by acute nephritis. *British Med. J.*, 20 août 1932, pp. 352-53.
- APERT. — Méningites lymphocytiques bénignes. *Presse méd.*, 5 septembre 1931.
- ARCHANGELSKY. — La possibilité d'une guérison de la méningite tuberculeuse. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, 5 août 1911, p. 155.
- ARMAND-DELILLE. — Rôle des poisons du bacille de Koch dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose des centres nerveux. *Thèse Paris*, 1903.
- AUSTRIAN. — Experimental tuberculous meningitis. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, année 1916, p. 237.
- AVANZINO. — Guérison d'un cas de méningite tuberculeuse. *Riforma Medica*, 1903, p. 936.
- AVIRAGNET et TIXIER. — Les formes curables de la méningite tuberculeuse chez l'enfant. *Arch. de Méd. des enfants*, mai 1911, p. 321.

B

- BACIGALUPO. — Un nouveau mode de traitement de la méningite tuberculeuse. *Münch. med. Woch.*, 16 février 1915, p. 222.
- BAONVILLE (H.) et TITECA (J.). — Méningite saturnine. *Société clinique des Hôp. de Bruxelles*, 8 octobre 1932.
- BARBER. — Un cas de méningite tuberculeuse avec guérison complète. *British med. Journ.*, 1^{er} mai 1920, p. 601.
- BARBIER et GOUGELET. — Épisodes tuberculeux méningés curables chez les enfants. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 1^{er} décembre 1911.

- BARTH. — Un cas de méningite tuberculeuse suivie de guérison chez un enfant. *Münch. med. Wochenschr.*, 27 mai 1902, p. 877.
- BENOLIEL (SARA). — Le liquide céphalo-rachidien dans les méningites tuberculeuses. *Soc. portugaise Biol.*, 6 novembre 1925.
- BÉRIEL. — Sur l'encéphalite tuberculeuse. *Lyon médical*, 1913, séance du 6 mai de la Soc. méd. Hôp. Lyon.
- BERNARD (LÉON) et DEBRÉ (R.). — Relations entre certaines méningites curables et la tuberculose. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 2 décembre 1910.
- BERNARD et FRÉMAUX. — Les méningites aiguës lymphocytaires bénignes. *Pédiatrie*, an. XIX, décembre 1930.
- BERTRAND (IVAN). — Les processus de désintégration nerveuse. *Thèse Paris*, 1923.
- BERTRAND (IVAN). — Techniques histologiques de Neuropathologie. Masson, édit., 1927.
- BERTRAND (IVAN) et MEDAKOVITCH. — Etudes anatomiques sur la tuberculose cérébro-méningée. *Ann. de Médecine*, t. XV, n° 5, mai 1924.
- BEZANÇON et GASTINEL. — Un cas de méningite tuberculeuse guérie. *Bull. de la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, 1913, p. 101.
- BEZANÇON et GRIFFON. — Recherches sur le degré de virulence des liquides de pleurésie franche et de la méningite tuberculeuse. *Soc. de Biol.*, 27 fév. 1903.
- VAN DER BOGERT. — Le pronostic de la méningite tuberculeuse. Un cas de guérison. *Arch. of Pediatr.*, 1918, p. 676.
- BOKAY. — Sur la possibilité de la guérison de la méningite tuberculeuse. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, 1914, p. 133.
- BOKAY (Z.-V.). — Ueber die Möglichkeit der heilung der Meningitis tuberculosa mit Hilfe von Röntgentiefenbestrahlungen. *Jahrbuch. f. Kinderh.*, t. 135, 1932, p. 69-82.
- BONNIN. — Sur un cas de méningite tuberculeuse ayant simulé une encéphalite épidémique. *Gaz. des Hôp.*, n° 75, 17 septembre 1927.
- BORREL, BOEZ (L.) et COULON (A. DE). — Etude comparée de la virulence et de la toxicité des corps microbiens et de la tuberculine de divers échantillons de bacilles tuberculeux. *Ann. de l'Institut Pasteur*, n° 12, décembre 1923, p. 1012.
- BORRUSO. — Sur la curabilité de la méningite tuberculeuse. *Il Policlinico, Sez. Med.* 1^{er} octobre 1929.
- BOSTROEM (A.). — La tuberculose des organes du système nerveux central. *Traité de la tuberculose*, Leipzig, t. III, 3^e édit., Barth (J.), 1923, pp. 316-387.
- BRELET. — Diagnostic et pronostic de la méningite tuberculeuse. *Gaz. des Hôp.*, 4 avril 1931.
- BROOKS, TYRREL et GIBSON. — Un cas de méningite tuberculeuse guérie. *The Lancet*, 1912, p. 815.
- BUSSE (O.). — Ueber eine ungewöhuliche Form des meningitis tuberculosa. *Arch. f. path. Anat.*, CLV, 1896, pp. 107-112.

C

- CAIN (A.). — Un cas de méningite tuberculeuse guérie. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 7 juin 1929.
- CALMETTE. — *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*. Paris, 1920, Masson, édit.

- CARRIÈRE et LHOÏE. — Les rémissions prolongées de la méningite tuberculeuse chez l'enfant. *Revue de Médecine*, juillet 1905.
- CASTAIGNE et GOURAUD. — *Journal méd. français*, mai 1911, p. 315.
- CAUSSADE (G.). — *Société méd. des Hôp.*, séance du 29 mai 1931.
- CAUSSIMON (J.). — La réaction de Vernes à la résorcine dans le liquide céphalo-rachidien des méningites tuberculeuses. *Gaz. hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, t. LIV, n° 2, 8 janvier 1933.
- CHALIER, NAUSSAC, BOYER et GUICHARD. — La méningite tuberculeuse pure à liquide céphalo-rachidien puriforme. *Lyon médical*, t. CXLVIII, n° 48, novembre 1931.
- CHANTEMESSE (A.). — Etude sur la méningite tuberculeuse de l'adulte. Les formes anormales en particulier. *Thèse de Paris*, 1884.
- CLAISSE et ABRAMI. — Un cas de méningite tuberculeuse terminée par la guérison. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 12 mai 1905, p. 390.
- CLAUDE (H.) et BARUK (H.). — Tuberculose et démence précoce. Les troubles psychiques dans les phases torpides et les phases prémonitoires de la tuberculose. *Paris médical*, n° 52, 27 décembre 1930.
- COMBY. — Etats méningés curables chez les enfants. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 29 novembre 1912.
- COMBY. — La poliomyélite à forme méningée. *Clinique et laboratoire*, 20 janvier 1931.
- CONCETTI. — *Riforma Medica*, 1902.
- COTTIN (M^{lle}). — Méningite tuberculeuse guérie. (*Revue de Médecine*, 10 octobre 1911, p. 848.
- CRAMER et BICKEL. — La méningite tuberculeuse est-elle curable ? *Ann. de Médecine*, septembre 1922.

D

- DEBOVE. — Phtisie galopante, bacillémie, méningite. *Gaz. des Hôp.*, 1906, pp. 4 et 5.
- DEBRÉ (R.) et CRÉMIEU-ALCAN (M^{lle}). — Etude sur l'étiologie de la méningite tuberculeuse cliniquement primitive chez l'enfant de deux à quinze ans. *Revue française de Pédiatrie*, t. II, 1926, p. 604.
- DECHAUME et SEDALLIAN. — Encéphalite tuberculeuse. *Revue de Médecine*, n° 1, 1924.
- DELBET. — *Communication à l'Académie de Médecine*, 30 juin 1931.
- DIERCKX (FR.). — Ueber einen seltenen Fall von geheilter tuberkulöser Hirnhautentzündung. *Vlaamsch. geneesk., Tijdschr.*, t. II, 1928, pp. 688-689.
- DIMA (FR.). — Les apparentes guérisons et les rechutes dans la méningite tuberculeuse. *La Riforma Medica*, n° 19, 20 juillet 1929, pp. 990-991.

E, F

- ECKERSTROM. — *Revue de la Tuberculose*, 1932, p. 983.
- ESPINET. — Polynucléose rachidienne et méningite tuberculeuse. *Thèse de Paris*, 1908.
- FELDMAN (WILLIAM-H.). — Experimental tuberculosis by intracerebral inoculation. *The American Review of Tuberculosis*, mars 1930, p. 400.
- FISCHER. — *Münch. med. Woch.*, janvier 1913.

- FOERSTER. — Zirkumskripte tuberkulöse Meningitis. *Münch. med. Woch.*, 1903, p. 991.
- FONZO. — Sur la curabilité de la méningite tuberculeuse. *Pediatrics*, 1915, p. 334.
- FREYHAN. — Un cas de méningite tuberculeuse terminée par la guérison. *Deutsche med. Wochenschr.*, 6 septembre 1898, p. 707.

G

- GAREISO. — Sur un cas de méningite tuberculeuse terminée par la guérison. *Revista Soc. Med. Argentina*, janvier 1908, p. 53.
- GARIN et OLIVIER. — Méningite tuberculeuse suraiguë, ayant simulé une hémorragie méningée. *Soc. méd. Hôp. Lyon*, 22 décembre 1931.
- GAUTHIER. — Guérison et curabilité des méningites aiguës. *Thèse de Lyon*, 1908.
- GEHRKE. — Kann die Meningitis heilen? *Beitr. z. Klin. d. Tuberk.*, 1925, t. 61, pp. 310-315.
- GENOESE (GIOVANNI). — Le liquide céphalo-rachidien dans le syndrome tuberculeux toxique de l'enfance. *La Pediatría*, t. XXXIX, fasc. 9, 1^{er} mai 1931.
- GOOSSENS. — Meningitis bei Kindern. *Vlaamsch. geneesk., Tydschr.*, t. III, n° 19, 1922, pp. 617-622.
- GOUGELET. — Des épisodes méningés tuberculeux curables. *Thèse de Paris*, 1911.
- GOUGEROT. — Bacilliose non folliculaire. Etude historique, analytique, synthétique, clinique et expérimentale des réactions non folliculaires des tissus au bacille de Koch. *Thèse Paris*, 1908.
- GOUGEROT et TROISIER (JEAN). — Contribution à l'étude de la fixation des toxines tuberculeuses, sur le tissu nerveux, à propos d'un cas de paralysie de Landry de nature bacillaire. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 18 mars 1910.
- GRENET et GEORGES (ISAAC). — *Soc. de Pédiatrie*, 18 octobre 1932.
- GROSS. — Le pronostic de la méningite tuberculeuse. *Berliner Klin. Wochenschr.*, 17 août 1902, p. 776.
- GROTE. — La guérison de l'inflammation des méninges. *Central f. innere Medizin*, 17 février 1917, p. 97.
- GUILLAIN et GUY LAROCHE. — Fixation de la tuberculine par la substance nerveuse. *Soc. de Biol.*, 5 février 1910.
- GUILLAIN, GUY LAROCHE et LÉCHELLE. — Réaction du benjoin colloïdal. *Soc. méd. des Hôp.*, 1920, p. 1299.
- GUINON et SIMON. — Le cyto-diagnostic dans quelques cas de méningites tuberculeuses. *Soc. de Pédiatrie*, 15 avril 1902.
- GUY LAROCHE. — Etude de la fixation des toxines diphtérique et tétanique sur le système nerveux. Tuberculose des centres nerveux. *Thèse de Paris*, 1911.

H

- HARBITZ (F.). — The curability of tuberculous meningitis. *The American Journal of medical Sciences*, vol. CLXI, 1921, pp. 212.
- HASSETT (P. VAN). — Ein Fall von Meningitis tuberculosa. *Nederl. Tydschr. Geneesk.*, 1931, t. II, pp. 4559-60.
- HENKEL. — Méningite tuberculeuse guérie, *Münch. med. Wochenschr.*, 1900, p. 799.
- SLAYTON HERBEN (BEATRICE) et ASSEYSON (ALICE). — Tuberculous meningitis in children: a statistical study of the disease from birth to fifteen years of age.

- HOCHSTETTER. — Sur la guérison de la méningite tuberculeuse. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1912, p. 554.
- HUTINEL (V.) et MERKLEN (P.). — Méningite tuberculeuse et syphilis héréditaire. *Arch. de Méd. des enfants*, t. XXIV, n° 9, septembre 1921.
- HUTINEL et TIXIER. — Observation inédite. *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique*, t. XXXV, p. 59.

J

- JACOBÆUS. — Einige Hirnventrikelpunktionen und Ventrikulographien bei tuberkulöser Meningitis. *Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. 50, 1922, p. 403.
- JAKOB. — *Anatomie und Histologie des Grosshirns*. Leipzig, 1927.
- JAMIN (FR.). — Erythema nodosum als Manifestation aktiver bzw. sekmsdärer Tuberkulose des Schulalters ? *Munch. med. Wochenschr.*, n° 31, 5 août 1927.
- JANSSEN (H.-A.). — Ueber einen Fall von Meningitis tuberculosa mit Ausgang in Heilung. *Deutsch. med. Woch.*, 12 mars 1896, pp. 169-171.
- JARA (AUGUSTE). — Méningite tuberculare ed ascaridiosi. *La Riforma medica*, an. XLII, n° 8, 22 février 1926.
- JEMMA. — Sur la curabilité de la méningite tuberculeuse. *La Pediatria*, novembre 1907, p. 847.
- JOUSSET (A.). — Signification générale des réactions tuberculiques. *Acad. de Méd.*, 25 mai 1915.
- Id. — Les médications spécifiques de la tuberculose. *Presse médicale*, n° 21, 14 mars 1923.
- Id. — Traitement de la tuberculose par l'allergine. *Presse médicale*, 16 mars 1929.
- Id. — Traitement de la tuberculose par l'allergine. *Monde médical*, n° 779, an. 1930.
- Id. — Allergine et tuberculine. Réponse à M. Albert Weil. *Presse médicale*, 10 octobre 1931, p. 1490.
- Id. — L'avenir des tuberculeuses méningées. *Soc. méd. Hôp.*, 24 juin 1932.
- JOUSSET (A.) et PÉRISSON. — Guérison ou rémission exceptionnelle dans 3 cas de méningites tuberculeuses traitées par l'allergine. *Soc. méd. Hôp.*, 17 mai 1929.
- JOUSSET (A.), BERTRAND (IVAN) et VESLOT (J.). — Méningite tuberculeuse larvée simulant l'encéphalite épidémique, avec cuti-réaction exceptionnelle. *Soc. méd. Hôp.*, n° 19, séance du 27 mai 1932.

K

- KASAHARA (M.). — The production of tuberculous meningitis in the rabbit, and the changes in its cerebrospinal fluid. *Amer. J. Child Dis.*, 1924, pp. 428-435.
- KINDBERG (LÉON) et LERMOYEZ. — Méningite tuberculeuse simulant une encéphalite épidémique. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 1923, p. 838.
- KIRSCHBAUM. — Ueber die Tuberkulose des Zentralnervensystems. *Zeitsch. f. Neurol. u. Psych.*, t. 66, pp. 283-326.
- KLINKE (K.). — Behandlung der tuberkulösen meningitis mittels Sauerstoffsinsufflation. *Monats. f. Kinderheilkunde*, 3 février 1926.
- KOCH (K.). — De la question de la curabilité de la méningite tuberculeuse. *Munch. med. Woch.*, 15 mai 1925, pp. 790-94.

- KRAMER (DAVID) et STEIN (B.-B.). — Tuberculous meningitis with syphilitic meningitis terminating in recovery. *Archives of Internal Medicine*, vol. 48, 1931, pp. 576-591.
- KUNDRATITZ. — Zur Frage des Aetiologie des Erythma nodosum. *Jahrbuch f. Kinderheilk.*, juillet 1926, pp. 155-183.

L

- LANDOUZY. — Erythème noueux et polymorphe bacillaire. *Congrès de l'Ass. pour l'avancement des sciences*, Reims, 1907.
- LANDOUZY, LAEDERICH et RICHET FILS (CH.). — L'érythème noueux bacillo-tuberculeux. *Revue de la Tuberculose*, 1920.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Recherches histologiques sur l'écorce cérébrale des tuberculeux. *Revue de Médecine*, 1906, pp. 270-303.
- LAIGNEL-LAVASTINE, VALENCE et POLACO. — Ménigite tuberculeuse de très longue durée. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 1^{er} juillet 1927.
- LEORAL. — La tension du liquide céphalo-rachidien dans la ménigite tuberculeuse. *Thèse de Lyon*, 1922.
- LESAGE. — *Ménigite tuberculeuse de l'enfant*. Masson, 1919.
- LESAGE et ABRAMI. — La ménigite tuberculeuse à forme somnolente de la première enfance. *Soc. méd. Hôp.*, 26 janvier 1906.
- LEWY (L.-H.). — Sur la fréquence et la curabilité de la ménigite tuberculeuse. *Monatsch. f. Psych. u. Neurol.*, t. 68, 1928, pp. 402-413.
- LEWKOWICZ. — De la valeur des données cytologiques pour le diagnostic des épanchements inflammatoires. *Soc. de Péd.*, 18 février 1902.
- LHERMITTE. — Etude histologique de la méningo-encéphalite tuberculeuse. *Revue neurologique*, séance du 30 juin 1910, p. 49.
- LOYGUE. — Sur un cas de méningo-encéphalite tuberculeuse. Remarques à propos de l'encéphalite léthargique. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 25 juillet 1919.
- LU'CA (DE). — Sulla guaribilita della meningite tubercolare. *Rivista di clinica pediatrica*, fasc. 8, août 1930.
- LUTAUD. — *Thèse de Paris*, 1909-1910.

M, N

- MAC MAHON. — Recovery from tuberculous meningitis. Report of a case. *American review of tuberculosis*, an. 1926.
- MALLEIN. — L'érythème noueux. *Thèse de Paris*, 1910.
- MARFAN. — Erythème noueux et tuberculose. *Presse médicale*, 26 juin 1909.
- MARTIN. — Ménigite tuberculeuse expérimentale. *Soc. de Biol.*, 11 mars 1898.
- MASSARY (DE) et LÉCHELLE. — Episodes méningés curables au cours de la tuberculose pulmonaire chronique. *Soc. méd. Hôp.*, 12 mars 1920.
- MÉRIEL. — Iodure de potassium et ménigite tuberculeuse. *Gaz. des Hôp.*, 6 juin 1928.
- MERKLEN, WOLF et ADNOT. — Réflexions sur deux observations d'encéphalite à forme méningée. *Soc. méd. Hôp.*, 20 juillet 1928.
- MESTREZAT (W.). — Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. Valeur clinique de l'examen chimique. *Thèse de Montpellier*, 1911.
- MINET et POREZ. — A propos de trois méningites tuberculeuses avec hyperglycorachie. *Nord médical*, 1^{er} novembre 1930.

- MOZER. — *Paris médical*, 2 janvier 1932.
- NEIDHARDT (R.). — Heilung einer Faller von tuberkulöser Meningitis nach intralumbaler Tuberkulin beandlung. *Münch. med. Woch.*, 14 mai 1926, pp. 823-824.
- NEUMANN. — Communication à la Société médicale de Hambourg, 28 novembre 1916. *Münch. med. Woch.*, 19 décembre 1916, p. 1803.
- NICOLAS (J.). — Contribution à l'étude chimique du liquide céphalo-rachidien au cours des méningites tuberculeuses. *Thèse de Montpellier*, 1928.
- NORDMAN. — Méningite tuberculeuse à polynucléaires. *Loire médicale*, n° 5, mai 1931.

O, P

- OBREGIA (AL.) et CONSTANTINESCU (C.-D.). — La méningite tuberculeuse est-elle curable ? *Spitalul*, t. 44, n° 3, 1924, pp. 82-88.
- OPPENHEIM (E.-A.). — Guérison d'une méningite tuberculeuse (?) au moyen du vaccin de Friedmann. *Zeitsch. f. Tuberkul.*, t. 45, 1926, pp. 316-317.
- PARAF (J.). — La méningite tuberculeuse de l'adulte. *L'Hôpital*, juillet 1931.
- PAUPE. — La forme hémorragique de la méningite tuberculeuse de l'adulte. *Thèse de Paris*, 1906.
- PÉHU et BONAFÉ. — Présence, dans le liquide céphalo-rachidien limpide, d'une quantité considérable de bacilles de Koch au cours d'une méningite tuberculeuse chez un nourrisson. *Lyon médical*, n° 11, 10 juin 1922, p. 487.
- PEOLA (F.). — Su di un caso di meningite tubercolare guarito. *Rinnovamento medico, gazz. internaz. med. chir. e di interessi profess.*, t. 29, n° 6, 1926, pp. 139-141.
- PÉREL (M^{lle}). — Les rapports de l'érythème noueux avec la tuberculose. *Thèse de Paris*, 1910.
- PÉRON. — Recherches sur la tuberculose des méninges. *Arch. génér. de Médecine*, 1898, p. 567.
- PETTENATI (A.). — Sulla guarabilita della meningite tubercolare. *Rivista Ospedaliera*, t. XIII, n° 78, 30 septembre 1923, pp. 471-481.
- PISSAVY et TERRIS. — Méningite tuberculeuse apparemment guérie depuis cinq mois. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 23 février 1923.
- PITFIELD. — Guérison de la méningite tuberculeuse avec relation de cas. *The Amer. Journal of the med. Sciences*, juillet 1913, p. 37.
- POLLET (L.). — La rachifibrinimétrie. *Thèse de Paris*, 1926.
- PROCHAZKA (J.). — Behandlung der Meningitis tuberculosa. *Cas. lek. cesk.*, t. II, 1931, pp. 1005-1009.
- PUCA (A.). — Sur la mise en évidence de granules acido-résistants et de bacilles dans les organes de cobayes inoculés avec du liquide céphalo-rachidien de déments précoces. *Soc. de Biol.*, 15 octobre 1932.

Q, R

- QUÉRANGAL DES ESSARTS. — La réaction de Vernes à la résorcine dans le liquide céphalo-rachidien des affections méningées. *Arch. de l'Inst. prophylactique*, t. III, n° 3.
- QUÉRANGAL DES ESSARTS. — Importance du tracé de la courbe dans le diagnostic différentiel des méningites tuberculeuses, dans le pronostic et la thérapeutique. *Arch. de l'Inst. prophylactique*, t. IV, n° 3.

- RAIMONDI et SANGIOVANNI. — Eritema nodosa y tuberculosis pulmonar. *Rev. de la Soc. Argentina de Tisiologia*, janvier 1926, p. 1.
- RAMOND (LOUIS). — Pleuro-tuberculose primitive et méningite tuberculeuse. *Thèse de Paris*, 1907.
- RAMOND (F.), BRODIN et CHABRUN. — Erythème nouveau prégranulique. Granulie pulmonaire d'évolution particulière. *Section d'études scient. de l'œuvre de la tuberculose*, séance du 8 mai 1926.
- RAMOND (Méd.-maj.) et FRANÇOIS (Méd.-maj.). — Traitement de la méningite tuberculeuse par des injections intra-rachidiennes d'air stérilisé. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 26 octobre 1917.
- REICHMANN et RAUCH. — Deux cas de méningite tuberculeuse guéris. *Münch. med. Woch.*, 1913, p. 1430.
- RENAUD (M.). — Contribution à l'étude de la tuberculose du cerveau. *Revue de Médecine*, 1907.
- RENON et TIXIER. — Examens cytologiques négatifs dans un cas de méningite tuberculeuse. Présence d'une quantité notable d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien. *Soc. méd. des Hôp.*, 8 juin 1906.
- RENON, GÉRAUDEL et RICHET FILS (CH.). — La méningite tuberculeuse hémorragique. *Presse médicale*, 25 septembre 1912, p. 785.
- RICH (A.-R.) and MC CORDOCK (H.-A.). — The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull. of the J. Hopkins Hosp.*, janvier 1933.
- RICHET (CH.) et ROUX (JEAN-CH.). — Méningite tuberculeuse expérimentale et son traitement par la zomothérapie. *Soc. de Biol.*, séance du 22 juin 1901, p. 683.
- RIEBOLD. — La question de la guérison et de la curabilité de la méningite tuberculeuse. *Münch. med. Woch.*, 28 août 1906, p. 1709.
- RILLIET. — De la guérison de la méningite tuberculeuse. *Actes de la Soc. méd. Hôp. Paris*, 1855, p. 126.
- RISER et MÉRIEL. — Anomalies du syndrome humoral dans la méningite tuberculeuse. *Gaz. des Hôp.*, an. 1926, n^{os} des 27 mars et 3 avril.
- RISER et ROQUES. — Trois cas de méningite tuberculeuse à forme de méningite cérébro-spinale épidémique. Polynucléose rachidienne. *Ann. de Médecine*, t. X, n^o 1, ann. 1921, p. 11.
- RIST et BOUDET. — Présence de bacilles acido-résistants dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint de symptômes méningitiques. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 6 novembre 1908.
- ROBLES (A.). — Ricerche anatomiche sulli cause probabili della particolare tendenza alle localizzazione meningea della tubercolosi nella infanzia. *Rivista di pat. e clinica della tubercolosi*, 31 décembre 1929.
- ROCH, MARTIN (ERICH) et MONEDJIKOVA (M^{lle}). — La méningite aiguë lymphocytaire bénigne de nature indéterminée, simulant la méningite tuberculeuse. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 14 mars 1930.
- ROUCHE (H.). — Cas de méningite lymphocytaire d'origine otique, simulant la méningite tuberculeuse. *Soc. de Péd.*, mars 1931.
- RUMPEL. — Démonstration à la Soc. méd. de Hambourg. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1907, p. 2021.

S, T

- SCHAEFFER (S.). — Tuberculous meningitis ; report of a case in adult, with recovery. *New York Med. Journ.*, 11 janvier 1913, p. 77.
- SCHULTZE (FRIEDREICH). — Tuberkulöse Meningitis nach Einwirkung stump-

- fer Gewalt und körporeschütterung. *Münch. med. Woch.*, n° 48, 26 novembre 1926, pp. 2009-2012.
- SCORCU (A.). — La emolactoterapia materna della Tbc meningea dell' infanzia. *La Pratica Pediatrica*, 1931, vol. IX, pp. 333-342.
- SELTHER (G.-E.). — Du traitement de la méningite tuberculeuse par la tuberculine par la voie lombaire. Un cas guéri. *Zeitschr. f. Kinderh.*, 1930, t. 49, p. 437-445.
- SÉZARY. — Erythème noueux et méningite tuberculeuse. *Gaz. des Hôp.*, 25 janvier 1912.
- SHARP et AFFLECK. — Artificial pneumorachis in the treatment of acute infections of the meninges. *Arch. of Neurol. a. Psych.*, t. 6, 1921, p. 669.
- SICARD (A.). — Méningite tuberculeuse terminée par la guérison. *Soc. méd. Hôp.*, 12 mai 1905, p. 399.
- SICARD (A.). — Méningite tuberculeuse expérimentale. *Presse médicale*, Paris, I, 1900, pp. 67-70.
- SIMPSON (J.-R.) et GLOYNE (S.-R.). — Experimental tuberculous meningitis in rabbit. *Tubercle*, t. 9, avril 1928, pp. 305-310.
- SOPER (W.-B.) et DWORSKI (MORRIS). — Experimental tuberculous meningitis in rabbit. The protective action of heat-killed and living tubercle bacilli. *The Am. Rev. of Tub.*, février 1930, p. 209.
- SPANIO (A.). — Latenza e guarabilita della tubercolosi delle meningi e dell'encefalo. Contributo di osservazioni cliniche ed anatomo-istologiche. *Gazz. d. Osp. ed. clin.*, t. 48, n° 26, 1927, pp. 604-612.
- STARK. — Curabilité de la méningite tuberculeuse. *Neurolog. Centralbl.*, 1^{er} juin 1908, p. 631.
- STILES. — *Communication au Congrès international de la tuberculose*. Washington, 1908.
- TASSOVATZ BOR. — Les modifications cytologiques du liquide céphalo-rachidien conservé *in vitro*. Les erreurs qui en découlent. *Revue franç. de Pédiatrie*, t. VII, n° 5, 1931.
- TEDESCHI. — Méningite tuberculeuse guérie. *Gaz. degli Ospedali delle Cliniche*, 1905, p. 1045.
- TILLI. — Méningite tuberculeuse. Essai de traitement par la réinjection sous-cutanée du liquide céphalo-rachidien du malade. *Il Policlinico, sez. pratica*, 19 novembre 1916, p. 1357.
- TINEL et GASTINEL. — Les états méningés des tuberculeux. *Revue de Médecine*, avril 1912, p. 241.

V, W, Z

- VAQUEZ et DIGNE. — Note sur un cas de méningite tuberculeuse terminée par la guérison. *Soc. méd. Hôp.*, 1905, p. 407.
- VEDEL, GIRAUD et PUECH. — Méningite tuberculeuse aiguë bactériologiquement confirmée. Guérison rapide se maintenant trente-deux mois après. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 5 mars 1926.
- VIALARD. — Sur deux cas de méningite tuberculeuse granulique associée. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 30 novembre 1923.
- VIALARD et DARLEGUY. — Un cas de méningite tuberculeuse dont la guérison se maintient depuis onze mois. *Soc. méd. Hôp.*, séance du 27 mars 1925, p. 522.
- VILLARET et TIXIER. — Variabilité et dissociation des réactions chimiques.

- cytologiques, bactériologiques et anatomo-pathologiques dans certaines formes de méningites tuberculeuses. *Soc. de Biol.*, 16 décembre 1905.
- VILLARET et DESCOMPS (P.). — A propos d'un cas de méningite tuberculeuse hémorragique. *Gaz. des Hôp.*, 27 mai 1913, p. 961.
- VINCENTELLI. — Les phénomènes méningés aigus transitoires et curables, et l'état des méninges au cours de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte. *Thèse de Paris*, 1919.
- WANIETSCHEK. — Cas remarquable de méningite avec guérison. *Prag. med. Wochenschr.*, 1911, p. 125.
- WARRINGTON. — Note on tuberculous meningitis. *The Lancet*, 17 décembre 1910, p. 1754.
- WEILL, GARDÈRE et GAUDON. — Méningite tuberculeuse avec encéphalite hémorragique et thrombose des veines cérébrales. *Lyon méd.*, t. CXXXII, p. 21.
- WIDAL, SICARD et RAVAUT. — Cyto-diagnostic de la méningite tuberculeuse. *Soc. de Biol.*, 1900.
- WIESE (O.). — Heilung eines Falles von tuberkulöser Meningitis. *Münch Med. Woch.*, 12 novembre 1926, p. 1937.
- WOHLWILL (FR.). — Über amiboide Glia. *Virchow Arch. f. path. Anat.*, t. 216, 1914, pp. 468-500.
- ZANETTI (G.). — Sul tubercolo sperimentale dell'encefalo. *Atti Soc. med. chir. Padova*, t. 9, 1931, pp. 71-76.
- ZOLLINGER (F.). — Tuberculous meningitis and trauma. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 18 décembre 1926.
-

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE	v
INTRODUCTION	1

PREMIÈRE PARTIE

ÉTIOLOGIE ET CLINIQUE

Remarques étiologiques.....	3
Remarques cliniques	12
Les débuts syphiliformes de la méningite tuberculeuse.....	12
Débuts divers	17
Méningites primitives et méningites secondaires.....	18
Quelques symptômes de la période d'état.....	19
Insuffisance de la clinique pour l'établissement du diagnostic	20

DEUXIÈME PARTIE

LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Technique des opérations nécessaires au diagnostic.....	25
Caractère du liquide céphalo-rachidien dans la méningite tuberculeuse	32
Examens accessoires	45

TROISIÈME PARTIE

DE LA GRAVITÉ DES MÉNINGITES TUBERCULEUSES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Critique des théories antérieures expliquant la gravité de la méningite	49
I. — <i>Constance de la méningite expérimentale mortelle après introduction « in situ » de bacilles de Koch virulents.....</i>	57
II. — <i>La pseudo-bactériolyse du bacille de Koch par le cerveau.....</i>	60
III. — <i>Etudes des lésions nerveuses dans la méningite tuberculeuse expérimentale</i>	65
Topographie générale des lésions (méninges et vaisseaux).....	68
La microglie	70
Les cellules neuro-ganglionnaires	80
Recherche des bacilles de Koch sur coupes.....	84
<i>Pourquoi la méningite tuberculeuse est-elle si grave ?.....</i>	86

QUATRIÈME PARTIE

TRAITEMENT

Historique	89
Résultats. Observations de méningites guéries.....	96
Mécanisme de la guérison par l'allergine.....	126
<i>Conduite du traitement</i>	131
Technique et posologie des injections.....	134
TABEAU SYNOPTIQUE des méningites guéries antérieurement publiées	140
BIBLIOGRAPHIE	143

